

**10/537227**

**JC06 Rec'd PCT/PTO 2 JUN 2005**

**ENGLISH TRANSLATION OF  
PCT PUBLICATION: WO 03/104229 A1**

Cited in Information Disclosure Statement for  
US National Phase of PCT/JP03/15402  
Int'l Filing Date: December 2, 2003

Attorney Docket No.: 082368-004600US

## DESCRIPTION

## NOVEL CONDENSED IMIDAZOLE DERIVATIVES

5 Technical Field

The present invention relates to novel condensed imidazole derivatives useful as dipeptidyl peptidase-IV (DPPIV) inhibitors and uses thereof.

10 Background Art

Dipeptidyl peptidase IV (DPPIV) is a serine protease which specifically hydrolyzes dipeptide -X-Pro (X = arbitrary amino acid) from the free N terminus of a polypeptide chain.

Glucose-dependent, insulin secretion-stimulating hormones, known as incretins (GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1 and GIP: Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) secreted in the digestive tract following meals are rapidly hydrolyzed and inactivated by DPPIV. When the hydrolysis by DPPIV is suppressed, the action of incretin (GLP-1 and GIP) is enhanced, which in turn increases the glucose-stimulated secretion of insulin from the  $\beta$  cells of the pancreas. This has been shown to improve hyperglycemia in the oral glucose tolerance test (see Diabetologia 1999 Nov, 42(11), 1324-31). In addition, GLP-1 is known to be involved in the suppression of appetite and food intake. GLP-1 has also been reported to have the effect of protecting the  $\beta$  cells of the pancreas by enhancing  $\beta$  cell differentiation and proliferation.

Thus, a DPPIV inhibitor can be a useful therapeutic or preventive agent for diseases with which GLP-1 and/or GIP are associated, such as obesity and diabetes mellitus.

Furthermore, there are many reports suggesting a relationship between dipeptidyl peptidase IV and various diseases as described below. Thus, a DPPIV inhibitor can be a therapeutic agent for diseases such as:



(1) preventive and therapeutic agents for AIDS (see Science 1993, 262, 2045-2050),

(2) preventive and therapeutic agents for osteoporosis (see Clinical chemistry 1988, 34, 2499-2501),

5 (3) preventive and therapeutic agents for intestinal disorders (see Endocrinology 2000, 141, 4013-4020),

(4) preventive and therapeutic agents for diabetes mellitus, obesity, and hyperlipidemia (see Diabetes 1998, 47, 1663-1670; and Life Sci 2000, 66(2), 91-103),

10 (5) preventive and therapeutic agents for angiogenesis (see Agents and Actions 1991, 32, 125-127),

(6) preventive and therapeutic agents for infertility (see International Publication WO 00/56296),

15 (7) preventive and therapeutic agents for inflammatory diseases, autoimmune diseases, and chronic rheumatoid arthritis (see The Journal of Immunology 2001, 166, 2041-2048), and

(8) preventive and therapeutic agents for cancer (see Br J Cancer 1999 Mar, 79(7-8), 1042-8; and J Androl 2000 Mar-Apr, 21(2), 220-6).

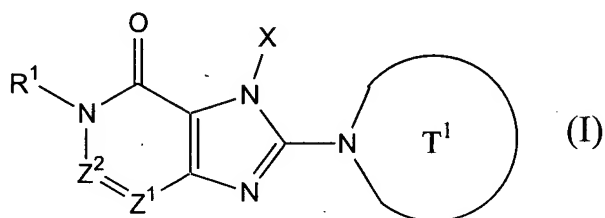
20 Some DPPIV inhibitors are disclosed in the Publication of US patent No. 2002/0161001; International Publication WO 03/004496; and Publication of US patent No. 2002/0198205. However, there is no known DPPIV inhibitor having a hypoxanthine or imidazopyridazinone structure backbone.

25 A compound having DPPIV-inhibiting activity that can be used as a pharmaceutical agent is being anxiously sought as described above. However, a compound with excellent DPPIV-inhibiting activity, which is also highly useful as a clinically effective pharmaceutical is yet to be discovered. Specifically, an objective of the present invention is to provide compounds having DPPIV-inhibiting activity, which can  
30 be used as preventive, therapeutic, or alleviating agents for diabetes mellitus or such diseases.

# Disclosure of the Invention

The present inventors conducted extensive studies in view of the above background. As a result, they succeeded in synthesizing novel condensed imidazole derivatives, including hypoxanthine and imidazopyridazinone derivatives. To complete the present invention they also found that these compounds had excellent DPPIV-inhibiting activity. Specifically, the present invention comprises:

[1] a compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof,



wherein,

$T^1$  represents a monocyclic or bicyclic 4- to 12-membered heterocyclic group containing one or two nitrogen atoms in the ring, that may have one or more substituents;

X represents a  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents, a  $C_{2-6}$  alkenyl group which may have one or more substituents, a  $C_{2-6}$  alkynyl group which may have one or more substituents, a  $C_{6-10}$  aryl group which may have one or more substituents, a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have one or more substituents, a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents, or a 5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents;

$Z^1$  and  $Z^2$  each independently represent a nitrogen atom or a group represented by the formula  $-CR^2=$ ;

$R^1$  and  $R^2$  each independently represent a group according to the formula  $-A^0-A^1-A^2$

(wherein  $A^0$  represents a single bond or a  $C_{1-6}$  alkylene group, which may have 1 to 3 substituents selected from group B consisting of the substituents described below;

$A^1$  represents a single bond, an oxygen atom, a sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a group represented by the formula  $-O-CO-$ , a group represented by the formula  $-CO-O-$ , a group represented by the formula  $-NR^A-$ , a group represented by the formula  $-CO-NR^A-$ , a group represented by the formula  $-NR^A-CO-$ , a group represented by the formula  $-SO_2-NR^A-$ , or a group represented by the formula  $-NR^A-SO_2-$ ;

$A^2$  and  $R^A$  each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group,  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, a 5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{2-7}$  alkylcarbonyl group;

however,  $A^2$  and  $R^A$  each independently may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group B described below:

when  $Z^2$  is a group represented by the formula  $-CR^2=$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  may in combination form a 5 to 7-membered ring;

except in cases where: [1]  $R^1$  is a hydrogen atom;  $Z^1$  is a nitrogen atom; and  $Z^2$  is  $-CH=$ ; and [2]  $Z^1$  is a nitrogen atom; and  $Z^2$  is  $-C(OH)=$ ;

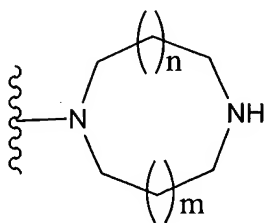
<Substituent group B>

Substituent group B represents the group consisting of: a

hydroxyl group, a mercapto group, a cyano group, a nitro group, a halogen atom, a trifluoromethyl group, a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, a C<sub>6-10</sub> aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, a C<sub>1-6</sub> alkoxy group, a C<sub>1-6</sub> alkylthio group, a group represented by the formula -SO<sub>2</sub>-NR<sup>B1</sup>-R<sup>B2</sup>, a group represented by the formula -NR<sup>B1</sup>-CO-R<sup>B2</sup>, a group represented by the formula -NR<sup>B1</sup>-R<sup>B2</sup> (where R<sup>B1</sup> and R<sup>B2</sup> each independently represent a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl group), a group represented by the formula -CO-R<sup>B3</sup> (where R<sup>B3</sup> represents a 4 to 8-membered heterocyclic group), a group represented by the formula -CO-R<sup>B4</sup>-R<sup>B5</sup> and a group represented by the formula -CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>B4</sup>-R<sup>B5</sup> (where R<sup>B4</sup> represents a single bond, an oxygen atom, or a group represented by the formula -NR<sup>B6</sup>-; R<sup>B5</sup> and R<sup>B6</sup> each independently represent a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, a C<sub>6-10</sub> aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, or a 5 to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group)), and

[2] the compound according to [1], or a salt or hydrate thereof, wherein T<sup>1</sup> is,

a group represented by the following formula:



(wherein, n and m each independently represent 0 or 1) which may have

one or more substituents;

an azetidin-1-yl group which may have one or more substituents;

a pyrrolidin-1-yl group which may have one or more substituents;

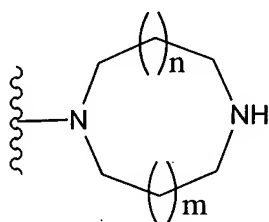
a piperidin-1-yl group which may have one or more substituents; or

5 an azepan-1-yl group which may have one or more substituents;

[3] the compound according to [1], or a salt or hydrate thereof, wherein  $T^1$  is,

a group represented by the following formula :

10



(where n and m each independently represent 0 or 1);

an azetidin-1-yl group which may have an amino group;

15 a pyrrolidin-1-yl group which may have an amino group;

a piperidin-1-yl group which may have an amino group; or

an azepan-1-yl group which may have an amino group;

[4] the compound according to [1], or a salt or hydrate thereof, wherein

20  $T^1$  is a piperazin-1-yl group or a 3-aminopiperidin-1-yl group;

[5] the compound according to [1], or a salt or hydrate thereof, wherein

$T^1$  is a piperazin-1-yl group;

25 [6] the compound according to any one of [1] to [5], or a salt or hydrate thereof, wherein X is a group represented by the formula  $-X^1-X^2$  (where  $X^1$  represents a single bond or a methylene group which may have one or more substituents;  $X^2$  represents a  $C_{2-6}$  alkenyl group which may have one or more substituents, a  $C_{2-6}$  alkynyl group may have one or more

substituents, or a phenyl group which may have one or more substituents);

[7] the compound according to any one of [1] to [5], or a salt or hydrate thereof, wherein X is a group represented by the formula  $-X^{11}-X^{12}$  (where  
 5  $X^{11}$  represents a single bond or a methylene group;  $X^{12}$  represents a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, or a phenyl group which may have one or more substituents);

[8] the compound according to [6] or [7], or a salt or hydrate thereof,  
 10 wherein the phenyl group that may have one or more substituents is a phenyl group which may have at the 2-position a substituent selected from the group consisting of a hydroxyl group, a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group, an ethyl group, a fluoromethyl group, a vinyl group, a methoxy group, an ethoxy group, an acetyl group, a  
 15 cyano group, a formyl group, and a  $C_{2-7}$  alkoxycarbonyl group;

[9] the compound according to any one of [1] to [5], or a salt or hydrate thereof, wherein X is a 3-methyl-2-buten-1-yl group, a 2-butyne-1-yl group, a benzyl group, or a 2-chlorophenyl group;

20 [10] the compound according to any one of [1] to [5], or a salt or hydrate thereof, wherein X is a 2-butyne-1-yl group;

[11] the compound according to any one of [1] to [10], or a salt or  
 25 hydrate thereof, wherein either the  $Z^1$  or  $Z^2$  is a nitrogen atom;

[12] the compound according to any one of [1] to [10], or a salt or hydrate thereof, wherein,  
 $Z^1$  is a nitrogen atom; and  
 30  $Z^2$  is a group represented by the formula  $-CR^2=$   
 (where  $R^2$  is as defined above in [1]);

[13] the compound according to any one of [1] to [10], or a salt or

a hydrate thereof, wherein,

$Z^2$  is a nitrogen atom; and

$Z^1$  is a group represented by the formula  $-CR^2=$

(where  $R^2$  is as defined above in [1]);

5

[14] the compound according to any one of [1] to [13], or a salt or hydrate thereof,

wherein  $R^1$  represents a hydrogen atom, or a group represented by the formula  $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$

10

(where  $A^{10}$  represents a  $C_{1-6}$  alkylene group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below;

$A^{11}$  represents a single bond, an oxygen atom, a sulfur atom or a carbonyl group;

15

$A^{12}$  represents a hydrogen atom, a  $C_{6-10}$  aryl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, a 5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below:

20

25

<Substituent group C>

Substituent group C represents the group consisting of: a hydroxyl group, a nitro group, a cyano group, a halogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, a  $C_{1-6}$  alkylthio group, a trifluoromethyl group, a group represented by the formula  $-NR^{C1}-R^{C2}$  (where each of  $R^{C1}$  and  $R^{C2}$  independently represent a hydrogen atom or  $C_{1-6}$  alkyl group), a group represented by the formula  $-CO-R^{C3}-R^{C4}$  and a group represented by the formula  $-CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$  (where  $R^{C3}$  represents a single bond, an oxygen atom, or a group represented by the formula

30

$\text{-NR}^{\text{C}5}\text{-}$ ;  $\text{R}^{\text{C}4}$  and  $\text{R}^{\text{C}5}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group));

[15] the compound according to any one of [1] to [13], or a salt or hydrate thereof,

wherein  $\text{R}^1$  is a hydrogen atom, a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, a 5 to 10-membered heteroaryl  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, or a  $\text{C}_{6-10}$  aryl  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below:

<Substituent group C>

Substituent group C represents the group consisting of: a hydroxyl group, a nitro group, a cyano group, a halogen atom, a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group, a  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy group, a  $\text{C}_{1-6}$  alkylthio group, a trifluoromethyl group, a group represented by the formula  $\text{-NR}^{\text{C}1}\text{-R}^{\text{C}2}$  (where each of  $\text{R}^{\text{C}1}$  and  $\text{R}^{\text{C}2}$  independently represents a hydrogen atom or a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group), a group represented by the formula  $\text{-CO-R}^{\text{C}3}\text{-R}^{\text{C}4}$  and a group represented by the formula  $\text{-CH}_2\text{-CO-R}^{\text{C}3}\text{-R}^{\text{C}4}$  (where  $\text{R}^{\text{C}3}$  represents a single bond, an oxygen atom, or a group represented by the formula  $\text{-NR}^{\text{C}5}\text{-}$ ;  $\text{R}^{\text{C}4}$  and  $\text{R}^{\text{C}5}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group);

[16] the compound according to [14] or [15], or a salt or hydrate thereof, wherein the substituent group C is a group consisting of a cyano group, a  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy group, a  $\text{C}_{2-7}$  alkoxycarbonyl group, and a halogen atom;

[17] the compound according to any one of [1] to [13], or a salt or hydrate thereof, wherein  $\text{R}^1$  is a methyl group, a cyanobenzyl group, a fluorocyanobenzyl group, a phenethyl group, a 2-methoxyethyl group, or a 4-methoxycarbonylpyridin-2-yl group;

[18] the compound according to any one of [1] to [13], or a salt or



hydrate thereof, wherein  $R^1$  is a methyl group or a 2-cyanobenzyl group;

[19] the compound according to any one of [1] to [18], or a salt or hydrate thereof,

5 wherein  $R^2$  is a hydrogen atom, a cyano group, or a group represented by the formula  $-A^{21}-A^{22}$

(where  $A^{21}$  represents a single bond, an oxygen atom, a sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a group represented by the formula  $-O-CO-$ , a group represented by the formula  $-CO-O-$ , a group represented by the formula  $-NR^{A2}-$ , a group represented by the formula  $-CO-NR^{A2}-$ , or a group represented by the formula  $-NR^{A2}-CO-$ ;

10  $A^{22}$  and  $R^{A2}$  each independently represent a hydrogen atom, a cyano group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5- to 10-membered heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group;

15 however,  $A^{22}$  and  $R^{A2}$  each may independently have 1 to 3 substituents selected from the substituent group D described below:

<Substituent group D>

Substituent group D represents the group consisting of: a hydroxyl group, a cyano group, a nitro group, a halogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, a  $C_{1-6}$  alkylthio group, a trifluoromethyl group, a group represented by the formula  $-NR^{D1}-R^{D2}$  (where  $R^{D1}$  and  $R^{D2}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl group), a group represented by the formula  $-CO-R^{D3}$  (where  $R^{D3}$  represents a 4 to 8-membered heterocyclic group), and a group represented by the formula  $-CO-R^{D4}-R^{D5}$  (where  $R^{D4}$  represents a single bond, an oxygen atom, or a group represented by the formula  $-NR^{D6}-$ ;  $R^{D5}$  and  $R^{D6}$  each independently represent a hydrogen atom, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, or a  $C_{1-6}$  alkyl group));

[20] the compound according to any one of [1] to [18], or a salt or hydrate thereof,

wherein  $R^2$  represents a hydrogen atom, a cyano group, a carboxy group,  
 5 a  $C_{2-7}$  alkoxy carbonyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a group represented by  
 the formula  $-\text{CONR}^{D7}\text{R}^{D8}$  (where  $R^{D7}$  and  $R^{D8}$  each independently represent  
 a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl group), or a group represented by the  
 formula  $-\text{A}^{23}-\text{A}^{24}$

(where  $\text{A}^{23}$  represents an oxygen atom, a sulfur atom or a group  
 10 represented by the formula  $-\text{NR}^{A3}-$ ;

$\text{A}^{24}$  and  $\text{R}^{A3}$  each independently represent a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$   
 alkyl group which may have a substituent selected from the  
 substituent group D1 described below, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group which  
 may have a substituent selected from the substituent group D1  
 15 described below, a  $C_{2-6}$  alkenyl group which may have a substituent  
 selected from the substituent group D1 described below, a  $C_{2-6}$   
 alkynyl group which may have a substituent selected from the  
 substituent group D1 described below, a phenyl group which may  
 have a substituent selected from the substituent group D1  
 20 described below, or a 5 to 10-membered heteroaryl group which  
 may have a substituent selected from the substituent group D1  
 described below:

<Substituent group D1>

Substituent group D1 represents the group consisting of: a  
 25 carboxy group, a  $C_{2-7}$  alkoxy carbonyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group,  
 a group represented by the formula  $-\text{CONR}^{D7}\text{R}^{D8}$  (where  $R^{D7}$  and  
 $R^{D8}$  each independently represent a hydrogen atom or  $C_{1-6}$  alkyl  
 group), a pyrrolidin-1-yl carbonyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group,  
 and a  $C_{1-6}$  alkoxy group);

30

[21] the compound according to any one of [1] to [18], or a salt or hydrate thereof,

wherein  $R^2$  represents a hydrogen atom, a cyano group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group,

or a group represented by the formula  $-A^{25}-A^{26}$

(where  $A^{25}$  represents an oxygen atom, a sulfur atom, or a group represented by the formula  $-NR^{A4}-$ ;

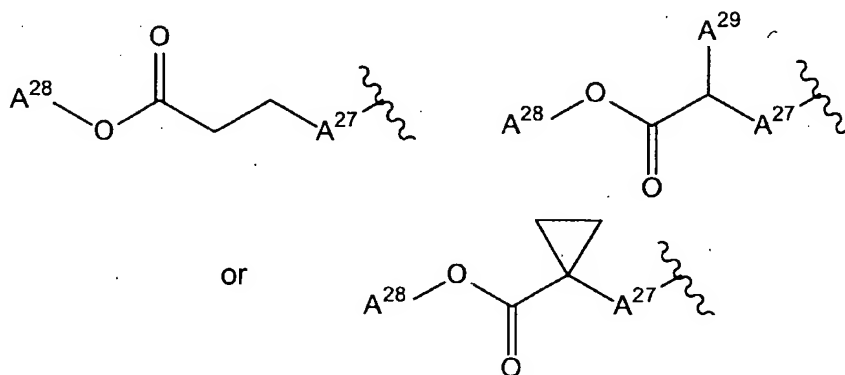
$A^{26}$  and  $R^{A4}$  each independently represent a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group having a substituent selected from the substituent group D1 described below, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group having a substituent selected from the substituent group D1 described below, or a phenyl group having a substituent selected from the substituent group D1 described below:

<Substituent group D1>

Substituent group D1 represents the group consisting of: a carboxy group, a  $C_{2-7}$  alkoxy carbonyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a group represented by the formula  $-\text{CONR}^{D7}\text{R}^{D8}$  (where  $R^{D7}$  and  $R^{D8}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl group), pyrrolidin-1-yl carbonyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, and a  $C_{1-6}$  alkoxy group);

[22] the compound according to any one of [1] to [18], or a salt or hydrate thereof,

wherein  $R^2$  is a hydrogen atom, a cyano group, a methoxy group, a carbamoylphenyloxy group, or a group represented by the following formula:



(where  $A^{27}$  represents an oxygen atom, a sulfur atom, or  $-\text{NH}-$ ;

A<sup>28</sup> and A<sup>29</sup> each independently represent a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl group);

[23] the compound according to any one of [1] to [18], or a salt or hydrate thereof, wherein R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, a cyano group, or a 2-carbamoylphenyloxy group;

[24] the compound according to [1], or a salt or hydrate thereof, wherein the compound of formula (I) indicated above is any one selected from the group consisting of:

7-(2-butynyl)-2-cyano-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one,

3-(2-butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one,

2-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-(2-butynyl)-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one,

2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]benzamide,

7-(2-butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile, and

2-[3-(2-butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]benzonitrile;

[25] a pharmaceutical agent comprising a compound of any one of [1] to [24];

[26] a dipeptidyl peptidase IV inhibitor comprising a compound of any one of [1] to [24];

[27] a pharmaceutical composition comprising a compound of any one of [1] to [24] and an adjuvant useful for formulation;

[28] a preventive or a therapeutic agent for diabetes mellitus, which

comprises a compound of any one of [1] to [24];

[29] a preventive or therapeutic agent, which comprises a compound of any one of [1] to [24], for diabetes mellitus, obesity, hyperlipidemia, AIDS, osteoporosis, a gastrointestinal disorder, angiogenesis, infertility, an inflammatory disease, an allergic disease, or cancer;

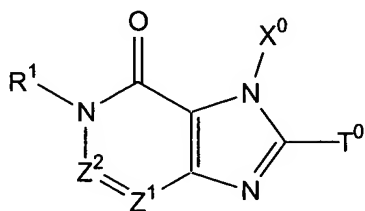
[30] an immunomodulator, a hormone modulator, or an anti-rheumatic drug, which comprises a compound of any one of [1] to [24];

[31] a therapeutic or preventive method for a disease in which the inhibition of dipeptidyl peptidase IV is effective, wherein the method comprises administering to a patient a compound of any one of [1] to [24], or a salt or hydrate thereof, in a pharmaceutically effective amount;

[32] the use of a compound of any one of [1] to [24], or a salt or hydrate thereof, in producing a pharmaceutical agent;

[33] the use of a compound of any one of [1] to [24], or a salt or hydrate thereof, in producing a therapeutic or preventive agent for a disease in which the inhibition of dipeptidyl peptidase IV is effective;

[34] a compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof

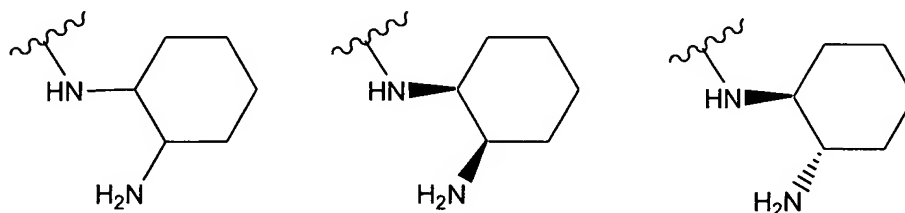


wherein,

T<sup>0</sup> represents,

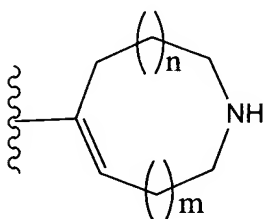
a group represented by  $T^1$  described above in [1], a pyridyl group which may have one or more substituents, a pyridinium group which may have one or more substituents, a group represented by the following formula:

5



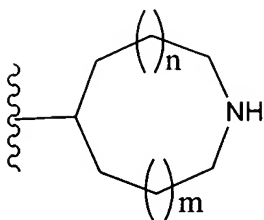
a group, which may have one or more substituents, represented by the following formula:

10



(where  $n$  and  $m$  each independently represent 0 or 1), or a group, which may have one or more substituents, represented by the following formula:

15



(where  $n$  and  $m$  each independently represent 0 or 1);

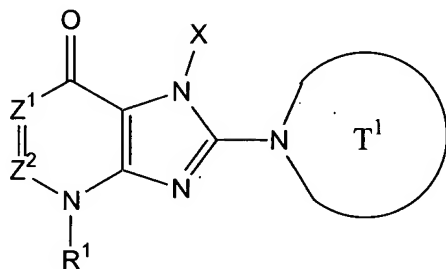
20

$X^0$  represents a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group which may have one or more

substituents, a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group which may have one or more substituents, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group which may have one or more substituents, a C<sub>6-10</sub> aryl group which may have one or more substituents, a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have one or more substituents, a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents, or a 5 to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents; and

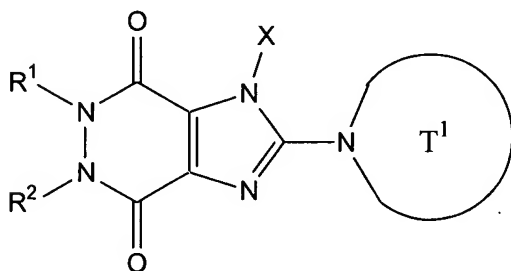
R<sup>1</sup>, Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> are, as defined above in [1];

[35] a compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof,



wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, T<sup>1</sup>, Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> are, as defined above in [1];

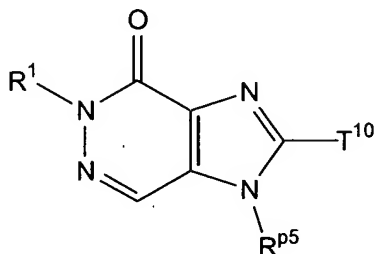
[36] a compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof,



wherein  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $T^1$ ,  $Z^1$  and  $Z^2$  are, as defined above in [1];

[37] a compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof,

5



wherein,

$R^1$  is as defined above in [1];

10

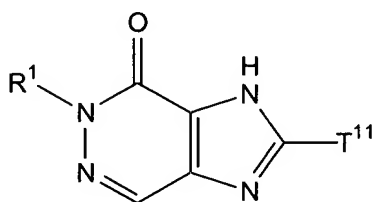
$R^5$  represents a t-butoxycarbonyloxy group, a trityl group or a group represented by the formula  $-SO_2NH_2$ ; and

$T^{10}$  represents a halogen atom or a hydrogen atom;

[38] a compound represented by the following formula, or a salt or

15

hydrate thereof,



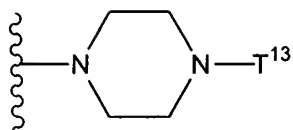
wherein,

20

$R^1$  is as defined above in [1]; and

$T^{11}$  represents a halogen atom or a group represented by the following formula:

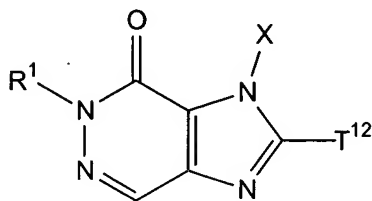




(where  $T^{13}$  represents a t-butoxycarbonyl group, a benzyloxycarbonyl group, or a formyl group));

5

[39] a compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof,



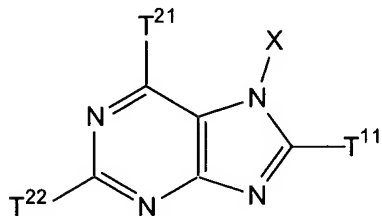
10

wherein,

$R^1$  and X are as defined above in [1], respectively; and

$T^{12}$  represents a halogen atom;

15 [40] a compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof,



20

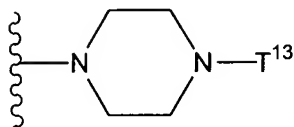
wherein,

X is as defined above in [1], except when X is a benzyl group;

$T^{21}$  and  $T^{22}$  each independently represent a halogen atom; and

$T^{11}$  represents a halogen atom or a group represented by the

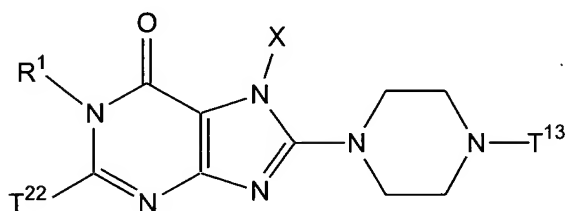
following formula:



5 (where  $T^{13}$  represents a t-butoxycarbonyl group, a benzyloxycarbonyl group, or a formyl group));

[41] a compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof

10



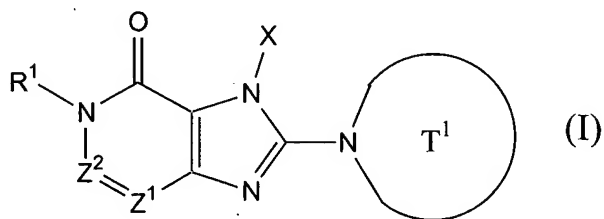
wherein,

X and  $R^1$  are as defined above in [1], respectively;

15  $T^{22}$  represents a halogen atom; and

$T^{13}$  represents a t-butoxycarbonyl group, a benzyloxycarbonyl group, or a formyl group;

20 [42] a compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof



wherein,

25

the ring of  $T^1$  represents a monocyclic or bicyclic 6- to 12-membered heterocyclic group containing two nitrogen atoms in the ring, which may have one or more substituents;

X represents a  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents, a  $C_{2-6}$  alkenyl group which may have one or more substituents, a  $C_{2-6}$  alkynyl group which may have one or more substituents, a  $C_{6-10}$  aryl group which may have one or more substituents, a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have one or more substituents, a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents, or a 5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents;

X may form a bond with an atom constituting the ring of  $T^1$ ;  $Z^1$  and  $Z^2$  each independently represent a nitrogen atom or a group represented by the formula  $-CR^2=$ ;

$R^1$  and  $R^2$  independently represent a hydrogen atom, a 4- to 8-membered heterocyclic group which may have one or more substituents, or a group represented by the formula  $-A^0-A^1-A^2$  (where  $A^0$  represents a single bond or a  $C_{1-6}$  alkylene group that may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group B described below;  $A^1$  represents a single bond, an oxygen atom, a sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a group represented by the formula  $-O-CO-$ , a group represented by the formula  $-CO-O-$ , a group represented by the formula  $-NR^A-$ , a group represented by the formula  $-CO-NR^A-$ , a group represented by the formula  $-NR^A-CO-$ , a group represented by the formula  $-SO_2-NR^A-$ , or a group represented by the formula  $-NR^A-SO_2-$ ;

$A^2$  and  $R^A$  each independently represent a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, or a 4 to 8-membered heterocyclic group. However,  $A^2$  and  $R^A$  each may independently have 1 to 3

substituents selected from the substituent group B described below:

except in cases where: (i) both  $R^1$  and  $R^2$  are hydrogen atoms, and  
5 (ii)  $R^2$  is a hydroxyl group.

<Substituent B group>

Substituent group B represents the group consisting of:  
a hydroxyl group, a cyano group, a halogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl  
group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$   
10 alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered  
heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group,  
a  $C_{1-6}$  alkoxy group, a  $C_{1-6}$  alkylthio group, and a group  
represented by the formula  $-CO-R^B-R^{B2}$  (where  $R^B$  represents  
a single bond, an oxygen atom, or a group represented by  
15 the formula  $-NR^{B3}-$ ;  $R^{B2}$  and  $R^{B3}$  each independently represent  
a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group,  
a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group,  
a 5 to 10-membered heteroaryl group, a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl  
group, a 5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, a  
20 1-pyrrolidinyl group, 1-morpholinyl group, a  
1-piperazinyl group, or a 1-piperidyl group));

#### Best Mode for Carrying Out the Invention

25 The present invention is illustrated in detail below.

Herein, a structural formula of a compound sometimes represents  
a certain isomer for convenience of description. However, compounds  
of the present invention may include all possible isomers, such as  
structurally possible geometric isomers, optical isomers generated due  
30 to the presence of asymmetric carbons, stereoisomers, tautomers, and  
mixtures of isomers, and are not limited to formulae being used for  
the convenience of description, and may be either of two isomers or  
a mixture of both isomers. Thus, compounds of the present invention

may be either optically active compounds having an asymmetric carbon atom in their molecules or their racemates, and are not restricted to either of them but include both. Furthermore, compounds of the present invention may exhibit crystalline polymorphism, but likewise are not restricted to any one of these but may be in any one of these crystal forms or exist as a mixture of two or more crystal forms. Compounds of the present invention also include both anhydrous and hydrated forms. Substances produced through *in vivo* metabolism of compounds of the invention are also within the scope of claims.

The terms and symbols used herein are defined and the present invention is described in detail below.

As used herein, the phrase "C<sub>1-6</sub> alkyl group" refers to a linear or branched alkyl group containing 1 to 6 carbon atoms, which is a monovalent group obtained by removal of any one of the hydrogen atoms from an aliphatic hydrocarbon containing 1 to 6 carbons, and specifically, includes, for example, a methyl group, an ethyl group, a 1-propyl group, a 2-propyl group, a 2-methyl-1-propyl group, a 2-methyl-2-propyl group, a 1-butyl group, a 2-butyl group, a 1-pentyl group, a 2-pentyl group, a 3-pentyl group, a 2-methyl-1-butyl group, a 3-methyl-1-butyl group, a 2-methyl-2-butyl group, a 3-methyl-2-butyl group, a 2,2-dimethyl-1-propyl group, a 1-hexyl group, a 2-hexyl group, a 3-hexyl group, a 2-methyl-1-pentyl group, a 3-methyl-1-pentyl group, a 4-methyl-1-pentyl group, a 2-methyl-2-pentyl group, a 3-methyl-2-pentyl group, a 4-methyl-2-pentyl group, a 2-methyl-3-pentyl group, a 3-methyl-3-pentyl group, a 2,3-dimethyl-1-butyl group, a 3,3-dimethyl-1-butyl group, a 2,2-dimethyl-1-butyl group, a 2-ethyl-1-butyl group, a 3,3-dimethyl-2-butyl group, and a 2,3-dimethyl-2-butyl group.

As used herein, the phrase "C<sub>2-6</sub> alkenyl group" refers to a linear or branched alkenyl group containing 2 to 6 carbons, and specifically includes, for example, a vinyl group, an allyl group, a 1-propenyl group, a 2-propenyl group, a 1-butenyl group, a 2-butenyl group, a 3-butenyl group, a pentenyl group, and a hexenyl group.

As used herein, the phrase "C<sub>2-6</sub> alkynyl group" refers to a linear or branched alkynyl group containing 2 to 6 carbons, and specifically includes, for example, an ethynyl group, a 1-propynyl group, a 2-propynyl group, a butynyl group, a pentynyl group, and a hexynyl group.

As used herein, the phrase "C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group" refers to a cyclic aliphatic hydrocarbon group containing 3 to 8 carbon atoms, and specifically includes, for example, a cyclopropyl group, a cyclobutyl group, a cyclopentyl group, a cyclohexyl group, a cycloheptyl group, and a cyclooctyl group.

As used herein, the phrase "C<sub>1-6</sub> alkylene group" refers to a divalent group obtained by removal of another arbitrary hydrogen atom from a "C<sub>1-6</sub> alkyl group" defined above, and specifically includes, for example, a methylene group, a 1,2-ethylene group, a 1,1-ethylene group, a 1,3-propylene group, a tetramethylene group, a pentamethylene group, and a hexamethylene group.

As used herein, the phrase "C<sub>3-8</sub> cycloalkylene group" refers to a divalent group obtained by removal of another arbitrary hydrogen atom from a "C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group" defined above.

As used herein, the phrase "C<sub>1-6</sub> alkoxy group" refers to an oxy group linked to a "C<sub>1-6</sub> alkyl group" defined above, and specifically includes, for example, a methoxy group, an ethoxy group, a 1-propyloxy group, a 2-propyloxy group, a 2-methyl-1-propyloxy group, a 2-methyl-2-propyloxy group, a 1-butyloxy group, a 2-butyloxy group, a 1-pentyloxy group, a 2-pentyloxy group, a 3-pentyloxy group, a 2-methyl-1-butyloxy group, a 3-methyl-1-butyloxy group, a 2-methyl-2-butyloxy group, a 3-methyl-2-butyloxy group, a 2,2-dimethyl-1-propyloxy group, a 1-hexyloxy group, a 2-hexyloxy group, a 3-hexyloxy group, a 2-methyl-1-pentyloxy group, a 3-methyl-1-pentyloxy group, a 4-methyl-1-pentyloxy group, a 2-methyl-2-pentyloxy group, a 3-methyl-2-pentyloxy group, a 4-methyl-2-pentyloxy group, a 2-methyl-3-pentyloxy group, a 3-methyl-3-pentyloxy group, a 2,3-dimethyl-1-butyloxy group, a 3,3-dimethyl-1-butyloxy group, a 2,2-dimethyl-1-butyloxy group, a

2-ethyl-1-butyloxy group, a 3,3-dimethyl-2-butyloxy group, and a 2,3-dimethyl-2-butyloxy group.

As used herein, the phrase "C<sub>1-6</sub> alkylthio group" refers to a thio group linked to a "C<sub>1-6</sub> alkyl group" defined above, and specifically includes, for example, a methylthio group, an ethylthio group, a 1-propylthio group, a 2-propylthio group, a butylthio group, and a pentylthio group.

As used herein, the phrase "C<sub>2-7</sub> alkoxy carbonyl group" refers to a carbonyl group linked to a "C<sub>1-6</sub> alkoxy group" defined above, and specifically includes, for example, a methoxycarbonyl group, an ethoxycarbonyl group, a 1-propyloxycarbonyl group, and a 2-propyloxycarbonyl group.

As used herein, the phrase "C<sub>2-7</sub> alkyl carbonyl group" refers to a carbonyl group linked to a "C<sub>1-6</sub> alkyl group" defined above, and specifically includes, for example, a methylcarbonyl group, an ethylcarbonyl group, a 1-propylcarbonyl group, and a 2-propylcarbonyl group.

As used herein, the term "halogen atom" refers to a fluorine atom, a chlorine atom, a bromine atom, or an iodine atom.

As used herein, the phrase "C<sub>6-10</sub> aryl group" refers to an aromatic cyclic hydrocarbon group containing 6 to 10 carbon atoms, and specifically includes, for example, a phenyl group, a 1-naphthyl group, and a 2-naphthyl group.

As used herein, the term "heteroatom" refers to a sulfur atom, an oxygen atom, or a nitrogen atom.

As used herein, the phrase "5 to 10-membered heteroaryl ring" refers to an aromatic 5 to 10-membered ring containing one or more heteroatoms, and specifically includes, for example, a pyridine ring, a thiophene ring, a furan ring, a pyrrole ring, an oxazole ring, an isoxazole ring, a thiazole ring, a thiadiazole ring, an isothiazole ring, an imidazole ring, a triazole ring, a pyrazole ring, a furazan ring, a thiadiazole ring, an oxadiazole ring, a pyridazine ring, a pyrimidine ring, a pyrazine ring, a triazine ring, indole ring, an

isoindole ring, an indazole ring, a chromene ring, a quinoline ring, an isoquinoline ring, a cinnoline ring, a quinazoline ring, a quinoxaline ring, a naphthyridine ring, a phthalazine ring, a purine ring, a pteridine ring, a thienofuran ring, an imidazothiazole ring, a benzofuran ring, a benzothiophene ring, a benzoxazole ring, a benzothiazole ring, a benzothiadiazole ring, a benzimidazole ring, an imidazopyridine ring, a pyrrolopyridine ring, a pyrrolopyrimidine ring, and a pyridopyrimidine ring. Preferable "5 to 10-membered heteroaryl rings" include a pyridine ring, a thiophene ring, a furan ring, a pyrrole ring, an imidazole ring, a 1,2,4-triazole ring, a thiazole ring, a thiadiazole ring, a pyrazole ring, a furazan ring, a thiadiazole ring, a pyridazine ring, a pyrimidine ring, a pyrazine ring, an isoquinoline ring, a benzoxazole ring, a benzothiazole ring, and a benzimidazole ring. The most preferable example is a pyridine ring.

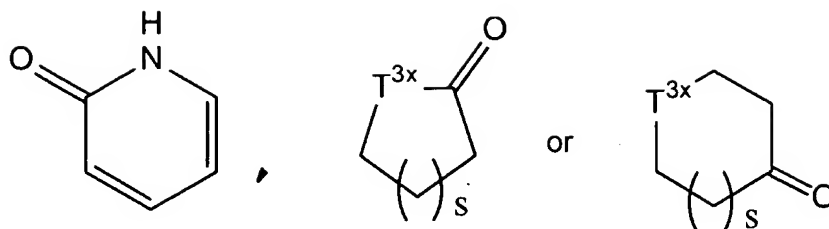
As used herein, the phrase "5 to 10-membered heteroaryl group" refers to a monovalent or divalent group obtained by removal of any one or two hydrogen atoms from a "5 to 10-membered heteroaryl ring" described above.

As used herein, the phrase "4 to 8-membered heterocyclic ring" refers to a non-aromatic ring in which:

- (i) the number of atoms constituting the ring is 4 to 8;
- (ii) the atoms constituting the ring include 1 to 2 heteroatoms;
- (iii) the ring may contain 1 to 2 double bonds;
- (iv) the ring may contain 1 to 3 carbonyl groups; and
- (v) the ring is monocyclic.

Specifically, the 4 to 8-membered heterocyclic ring includes, for example, an azetidine ring, a pyrrolidine ring, a piperidine ring, an azepan ring, an azocane ring, a tetrahydrofuran ring, a tetrahydropyran ring, a morpholine ring, a thiomorpholine ring, a piperazine ring, a thiazolidine ring, a dioxane ring, an imidazoline ring, a thiazoline ring, and a ring represented by one of the formulae:





(where s represents an integer from 1 to 3; T<sup>3x</sup> represents a methylene group, an oxygen atom or a group represented by the formula -NT<sup>4x</sup>-,  
 5 wherein T<sup>4x</sup> represents a hydrogen atom or C<sub>1-6</sub> alkyl group. Preferably the "4- to 8-membered heterocyclic rings" include a pyrrolidine ring, a piperidine ring, an azepan ring, a morpholine ring, a thiomorpholine ring, a piperazine ring, a dihydrofuran-2-one ring, and a thiazolidine ring.

10 As used herein, the phrase "4 to 8-membered heterocyclic group" refers to a monovalent or divalent group obtained by removal of any one or two hydrogen atoms from a "4 to 8-membered heterocycle" described above. Preferably, the "4 to 8-membered heterocyclic groups" include a piperidin-1-yl group, a pyrrolidin-1-yl group, and a  
 15 morpholin-4-yl group.

As used herein, the phrase "C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group" refers to a group obtained by substitution of a "C<sub>6-10</sub> aryl group" defined above for an arbitrary hydrogen atom in a "C<sub>1-6</sub> alkyl group" defined above, and specifically includes, for example, a benzyl group, a phenethyl  
 20 group, and a 3-phenyl-1-propyl group.

As used herein, the phrase "5 to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group" refers to a group obtained by substitution of a "5 to 10-membered heteroaryl group" defined above for an arbitrary hydrogen atom in a "C<sub>1-6</sub> alkyl group" defined above, and specifically, includes for example,  
 25 a 2-pyridylmethyl and a 2-thienylmethyl group.

As used herein, the phrase "4 to 8-membered heterocyclic C<sub>1-6</sub> alkyl group" refers to a group obtained by substitution of a "4 to 8-membered heterocyclic group" defined above for an arbitrary hydrogen atom in

a "C<sub>1-6</sub> alkyl group" defined above.

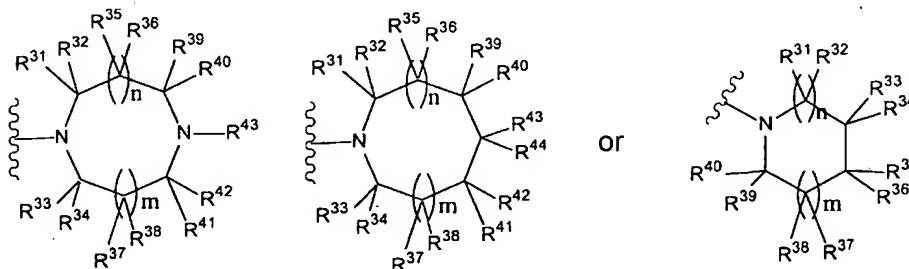
As used herein, the phrase "monocyclic or bicyclic 4 to 12-membered heterocyclic group containing one or two nitrogen atoms in the ring, that may have one or more substituents" refers to a non-aromatic cyclic group which may have one or more substituents. In the non-aromatic cyclic groups:

(i) the number of atoms constituting the ring of the cyclic group is 4 to 12;

(ii) the atoms constituting the ring of the cyclic group include one or two nitrogen atoms; and

(iii) the group is a monocyclic or bicyclic structure.

Specifically, the group is represented by the formula:



(where n and m each independently represent 0 or 1; R<sup>31</sup> to R<sup>44</sup> independently represent a hydrogen atom or a substituent selected from substituents referred to in the phrase "which may have one or more substituents" (the substituent group S defined below); any two of R<sup>31</sup> to R<sup>44</sup> may in combination form a C<sub>1-6</sub> alkylene group).

As used herein, the phrase "which may have one or more substituents" means that a group may have one or more substituents in any combination at replaceable positions. Specifically, such substituents include, for example, a substituent selected from the substituent group S defined below.

<Substituent group S>

This group consists of:

- (1) a halogen atom,
- (2) a hydroxyl group,

- (3) a mercapto group,
- (4) a nitro group,
- (5) a cyano group,
- (6) a formyl group,
- 5 (7) a carboxyl group,
- (8) a trifluoromethyl group,
- (9) a trifluoromethoxy group,
- (10) an amino group,
- (11) an oxo group,
- 10 (12) an imino group, and

(13) a group represented by the formula  $-T^{1x}-T^{2x}$  (where  $T^{1x}$  is a single bond, a  $C_{1-6}$  alkylene group, an oxygen atom, a group represented by the formula  $-CO-$ , a group represented by the formula  $-S-$ , a group represented by the formula  $-S(O)-$ , a group represented by the formula  $-S(O)_2-$ , a group represented by the formula  $-O-CO-$ , a group represented by the formula  $-CO-O-$ , a group represented by the formula  $-NR^T-$ , a group represented by the formula  $-CO-NR^T-$ , a group represented by the formula  $-NR^T-CO-$ , a group represented by the formula  $-SO_2-NR^T-$ , a group represented by the formula  $-NR^T-SO_2-$ , a group represented by the formula  $-NH-CO-NR^T-$  or a group represented by the formula  $-NH-CS-NR^T-$ ;  $T^{2x}$  represents a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a phenyl group, a 1-naphthyl group, a 2-naphthyl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group or a 4 to 8-membered heterocyclic group;

$R^T$  represents a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group or a  $C_{2-6}$  alkynyl group; provided that  $T^{2x}$  and  $R^T$  each may independently have 1 to 3 substituents selected from the substituent group T defined below).

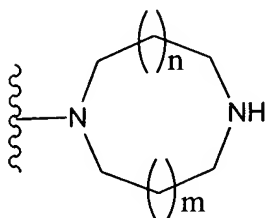
<Substituent group T>

30 This group consists of: hydroxyl, cyano, a halogen atom,  $C_{1-6}$  alkyl,  $C_{3-8}$  cycloalkyl,  $C_{2-6}$  alkenyl,  $C_{2-6}$  alkynyl, phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, 5 to 10-membered heteroaryl, 4 to 8-membered heterocyclic ring,  $C_{1-6}$  alkoxy,  $C_{1-6}$  alkylthio,  $C_{2-7}$  alkoxycarbonyl group, etc.

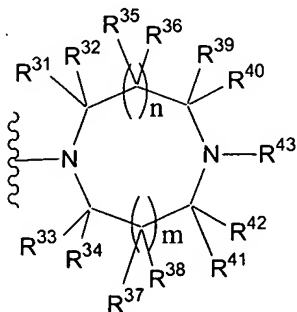
The <substituent group S> preferably consists of:

- (1) a halogen atom,
- (2) a hydroxyl group,
- (3) a cyano group,
- (4) a carboxyl group,
- (5) a trifluoromethyl group,
- (6) a trifluoromethoxy group,
- (7) an amino group,
- (8) a C<sub>1-6</sub> alkyl group,
- (9) a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group,
- (10) a C<sub>2-6</sub> alkenyl group,
- (11) a C<sub>2-6</sub> alkynyl group,
- (12) a phenyl group, and
- (13) a C<sub>1-6</sub> alkoxy group.

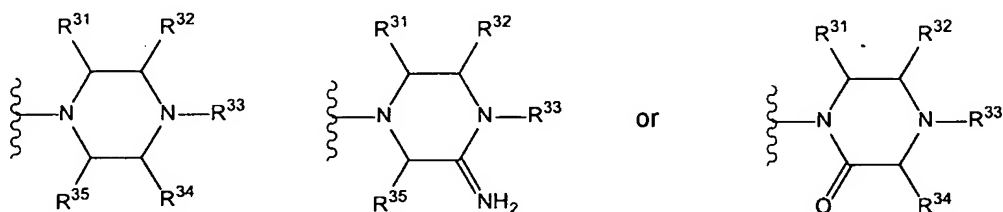
As used herein, the term "group represented by the formula:



(where n and m each independently represent 0 or 1), which may have one or more substituents" refers to a group represented by the formula:

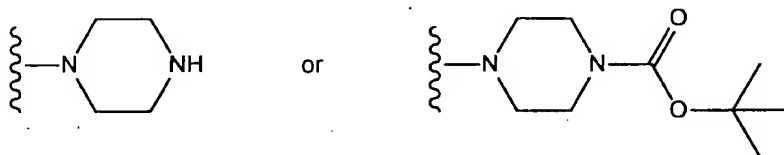


(where  $R^{31}$  to  $R^{34}$  independently represent a hydrogen atom or a group selected from substituents referred to in the phrase "which may have one or more substituents" defined above (the substituent group S defined above); n and m each independently represent 0 or 1). The case  
 5 where  $m=n=0$  is preferred. More preferably, the term refers to a group represented by one of the formulae:

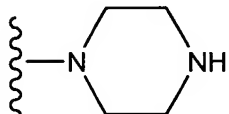


(where  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ , and  $R^{35}$  independently represent a hydrogen atom  
 10 or a group selected from substituent groups referred to in the phrase "which may have one or more substituents" (the substituent group S defined above)); provided that, at least three of  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ , and  $R^{35}$  are hydrogen atoms. Still more preferably, the term refers to a group represented by one of the formulae:

15

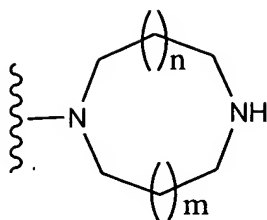


Most preferably, the term refers to a group represented by the formula:



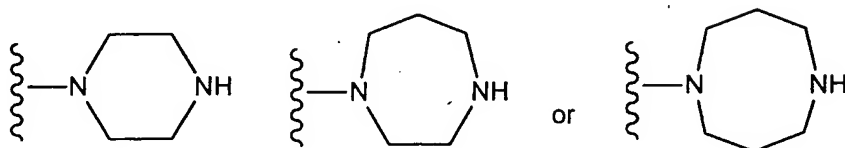
20

As used herein, the term "group represented by the formula:



(where n and m each independently represent 0 or 1)" refers to a group represented by one of the formulae:

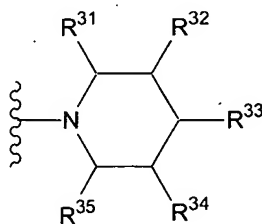
5



10

As used herein, the term "piperidin-1-yl group which may have one or more substituents" refers to a "piperidin-1-yl group" which may have one or more substituents selected from the groups referred to in the phrase "which may have one or more substituents" (the substituent group S defined above) at replaceable positions. Preferably, the "piperidin-1-yl group which may have one or more substituents" refers to a group represented by the formula:

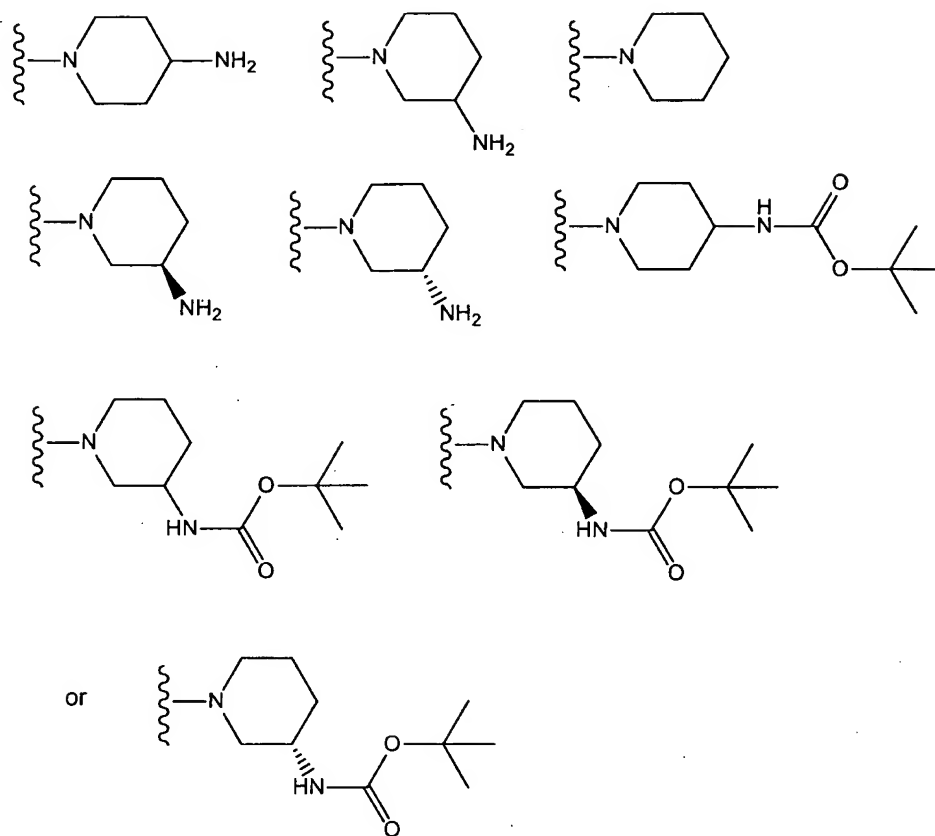
15



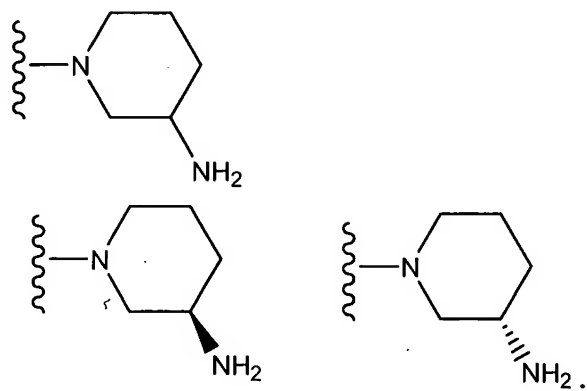
20

(where  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ , and  $R^{35}$  each independently represent a hydrogen atom or a group selected from the substituents referred to in the phrase "which may have one or more substituents" (the substituent group S defined above)); provided that, at least three of  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ , and  $R^{35}$  are hydrogen atoms. Preferably, the term refers to a group

represented by one of the formulae:



- 5 More preferably, the term refers to a group represented by one of the formulae:



As used herein, the phrase "azetidin-1-yl group may have one or more substituents" refers to an "azetidin-1-yl group" which may have one or more groups selected from the substituents referred to in the phrase "which may have one or more substituents" at replaceable positions.

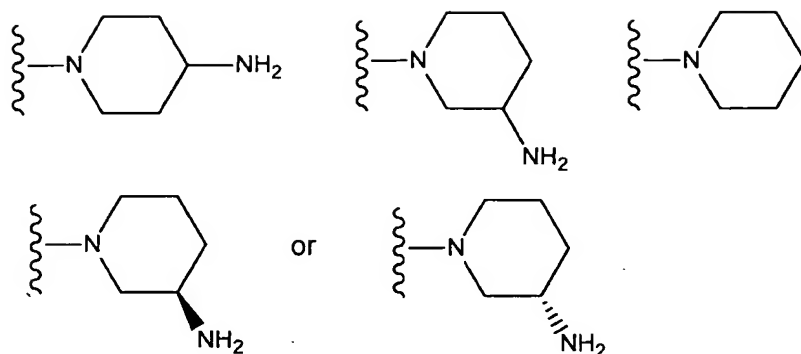
As used herein, the phrase "pyrrolidin-1-yl group may have one or more substituents" refers to a "pyrrolidin-1-yl group" which may have one or more groups selected from the substituents referred to in the phrase "which may have one or more substituents" at replaceable positions.

As used herein, the phrase "piperidin-1-yl group may have one or more substituents" refers to a "piperidin-1-yl group" which may have one or more groups selected from the substituents referred to in the phrase "which may have one or more substituents" at replaceable positions.

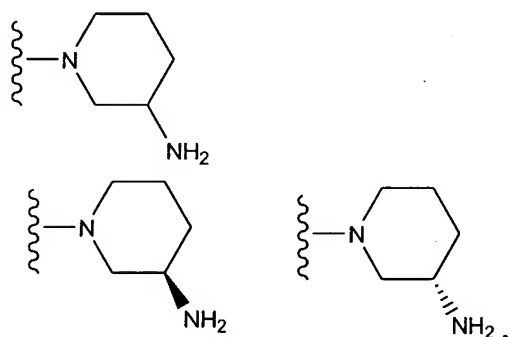
As used herein, the phrase "azepan-1-yl group may have one or more substituents" refers to an "azepan-1-yl group" which may have one or more groups selected from the substituents referred to in the phrase "which may have one or more substituents" at replaceable positions.

As used herein, the phrase "piperidin-1-yl group which may have an amino group" refers to a "piperidin-1-yl group" which may have an amino group at a replaceable position. Specifically, the "piperidin-1-yl group which may have an amino group", for example, refers to the group represented by one of the formulae:





and preferably, to the group represented by one of the formulae:



5

As used herein, the phrase "azetid-1-yl group which may have an amino group" refers to an "azetid-1-yl group" which may have an amino group at a replaceable position.

10 As used herein, the phrase "pyrrolidin-1-yl group which may have an amino group" refers to a "pyrrolidin-1-yl group" which may have an amino group at a replaceable position.

15 As used herein, the phrase "piperidin-1-yl group which may have an amino group" refers to a "piperidin-1-yl group" which may have an amino group at a replaceable position.

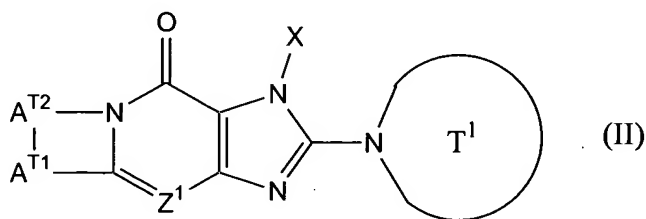
As used herein, the phrase "azepan-1-yl group which may have an amino group" refers to an "azepan-1-yl group" which may have an amino group at a replaceable position.

As used herein, the phrase "C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one

or more substituents" in the substituent group B defined above refers to a "C<sub>1-6</sub> alkyl group" which may have one or more groups selected from the substituents referred to in the phrase "which may have one or more substituents" at replaceable positions. Preferably, the "C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents" refers to a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or two substituents selected from the group consisting of a cyano group, a carboxyl group, a C<sub>2-7</sub> alkoxy carbonyl group, a group represented by the formula -NR<sup>3T</sup>COR<sup>4T</sup>, a group represented by the formula -CONR<sup>3T</sup>R<sup>4T</sup> (where R<sup>3T</sup> and R<sup>4T</sup> each independently represent a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl group), and a C<sub>1-6</sub> alkoxy group.

In a compound represented by formula (I) indicated above, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently represent a group of the formula -A<sup>0</sup>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup> (where A<sup>0</sup>, A<sup>1</sup>, and A<sup>2</sup> are as defined above); when both A<sup>0</sup> and A<sup>1</sup> are single bonds, "-A<sup>0</sup>-A<sup>1</sup>-" represents a single bond.

In formula (I) indicated above, the phrase "when Z<sup>2</sup> represents a group of the formula -CR<sup>2</sup>=, R<sup>1</sup>, and R<sup>2</sup> may in combination form a 5 to 7-membered ring" means that compounds represented by formula (I) indicated above includes compounds (II) represented by the formula:



20

(where Z<sup>1</sup>, X, and T<sup>1</sup> are as defined above; A<sup>T1</sup> represents an oxygen atom, a sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a methylene group which may have one or more substituents, or a nitrogen atom which may have one or more substituents; A<sup>T2</sup> represents a C<sub>2-6</sub> alkylene group which may have one or more substituents). In formula (II) shown above, A<sup>T1</sup> preferably represents an oxygen atom, and A<sup>T2</sup> preferably represents a C<sub>2-4</sub> alkylene group.

As used herein, the phrase "cyanobenzyl group" refers to a benzyl

group having one cyano group, and specifically, includes, for example, a 2-cyanobenzyl group, a 3-cyanobenzyl group, and a 4-cyanobenzyl group.

As used herein, the phrase "fluorocyanobenzyl group" refers to a benzyl group having one fluorine atom and one cyano group, and specifically, includes, for example, a 2-cyano-4-fluorobenzyl group and a 2-cyano-6-fluorobenzyl group.

As used herein, the phrase "carbamoylphenoxy group" refers to a phenoxy group having a group represented by the formula  $-\text{CONH}_2$ , and specifically, includes, for example, a 2-carbamoylphenoxy group, a 3-carbamoylphenoxy group, and a 4-carbamoylphenoxy group.

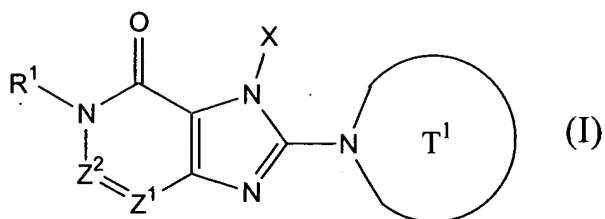
Herein, there is no limitation on the type of "salts" as long as salts are pharmaceutically acceptable and derived from any compound of the present invention. Such salts include, for example, inorganic acid salts, organic acid salts, inorganic base salts, organic base salts, and acidic or basic amino acid salts.

Examples of preferred inorganic salts include hydrochloride, hydrobromide, sulfate, nitrate, and phosphate. Examples of preferred organic salts include acetate, succinate, fumarate, maleate, tartrate, citrate, lactate, stearate, benzoate, methanesulfonate, and p-toluene sulfonate.

Examples of preferred inorganic base salts include: alkali metal salts such as sodium salts and potassium salts; alkaline earth metal salts such as calcium salts and magnesium salts; aluminum salts; and ammonium salts. Examples of preferred organic base salts include diethylamine salts, diethanolamine salts, meglumine salts, and N,N'-dibenzylethylenediamine salts.

Examples of preferred acidic amino acid salts include aspartate and glutamate. Examples of preferred basic amino acid salts include arginine salts, lysine salts, and ornithine salts.

The present invention provides compounds represented by the following formula (I), or salts or hydrates thereof:



wherein,

T<sup>1</sup> represents a monocyclic or bicyclic 4- to 12-membered heterocyclic group containing one or two nitrogen atoms in the ring, and may have one or more substituents;

X represents a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group which may have one or more substituents, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group which may have one or more substituents, a C<sub>6-10</sub> aryl group which may have one or more substituents, a 5- to 10-membered heteroaryl group which may have one or more substituents, a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents, or a 5- to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents;

Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> each independently represent a nitrogen atom or a group represented by the formula -CR<sup>2</sup>=;

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently represent a group of the formula -A<sup>0</sup>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>

(where A<sup>0</sup> represents a single bond or a C<sub>1-6</sub> alkylene group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group B described below;

A<sup>1</sup> represents a single bond, an oxygen atom, a sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a group represented by the formula -O-CO-, a group represented by the formula -CO-O-, a group represented by the formula -NR<sup>A</sup>-, a group represented by the formula -CO-NR<sup>A</sup>-, a group represented by the formula -NR<sup>A</sup>-CO-, a group represented by the formula -SO<sub>2</sub>-NR<sup>A</sup>-, or a group represented by the formula -NR<sup>A</sup>-SO<sub>2</sub>-; A<sup>2</sup> and R<sup>A</sup> each independently represent a hydrogen atom, a

halogen atom, a cyano group, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, a C<sub>6-10</sub> aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, a 5 to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, or a C<sub>2-7</sub> alkylcarbonyl group, provided that, A<sup>2</sup> and R<sup>A</sup> each may independently have 1 to 3 substituents selected from the substituent group B defined below);

when Z<sup>2</sup> represents a group of the formula -CR<sup>2</sup>=, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may in combination form a 5 to 7-membered ring.

However the cases where: [1] R<sup>1</sup> is a hydrogen atom; Z<sup>1</sup> is a nitrogen atom; and Z<sup>2</sup> is -CH=; and [2] Z<sup>1</sup> is a nitrogen atom; and Z<sup>2</sup> is -C(OH)= are excluded.

<Substituent B group>

The substituent group B represents the group consisting of: a hydroxyl group, a mercapto group, a cyano group, a nitro group, a halogen atom, a trifluoromethyl group, a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, a C<sub>6-10</sub> aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, a C<sub>1-6</sub> alkoxy group, a C<sub>1-6</sub> alkylthio group, a group represented by the formula -SO<sub>2</sub>-NR<sup>B1</sup>-R<sup>B2</sup>, a group represented by the formula -NR<sup>B1</sup>-CO-R<sup>B2</sup>, a group represented by the formula -NR<sup>B1</sup>-R<sup>B2</sup> (where R<sup>B1</sup> and R<sup>B2</sup> each independently represent a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl group), a group represented by the formula -CO-R<sup>B3</sup> (where R<sup>B3</sup> represents a 4 to 8-membered heterocyclic group), a group represented by the formula -CO-R<sup>B4</sup>-R<sup>B5</sup>, and a group represented by the formula -CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>B4</sup>-R<sup>B5</sup> (where R<sup>B4</sup> represents a single bond, an oxygen atom or a group represented by the formula -NR<sup>B6</sup>-; R<sup>B5</sup> and R<sup>B6</sup> each independently represent a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, a C<sub>6-10</sub> aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, or a 5 to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group).

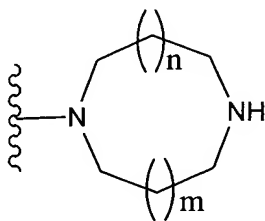
Preferable compounds represented by the formula (I) include, for example, the following compounds:

(1) compounds in which either but not both of  $Z^1$  and  $Z^2$  is a nitrogen atom;

5 (2) compounds in which  $Z^1$  is a nitrogen atom;  $Z^2$  is a group represented by the formula  $-CR^2=$  (where  $R^2$  has the same definition as  $R^2$  defined above);

(3) compounds in which  $Z^2$  is a nitrogen atom;  $Z^1$  is a group represented by the formula  $-CR^2=$  (where  $R^2$  has the same definition as  
10  $R^2$  defined above);

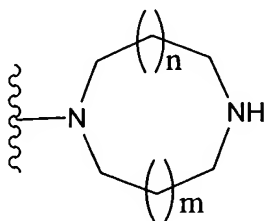
(4) compounds in which  $T^1$  is a group which may have one or more substituents and is represented by the formula:



15

(where  $n$  and  $m$  each independently represent 0 or 1), an azetidin-1-yl group which may have one or more substituents, a pyrrolidin-1-yl group which may have one or more substituents, a piperidin-1-yl group which may have one or more substituents, or an azepan-1-yl group which may  
20 have one or more substituents;

(5) compounds in which  $T^1$  is a group represented by the formula:



25 (where  $n$  and  $m$  each independently represent 0 or 1), an azetidin-1-yl

group which may have an amino group, a pyrrolidin-1-yl group which may have an amino group, a piperidin-1-yl group which may have an amino group, or an azepan-1-yl group which may have an amino group;

(6) compounds in which  $T^1$  is a piperazin-1-yl group or a 3-amino piperidin-1-yl group;

(7) compounds in which  $T^1$  is a piperazin-1-yl group;

(8) compounds in which X is a group represented by the formula  $-X^1-X^2$  (where  $X^1$  represents a single bond or a methylene group which may have one or more substituents;  $X^2$  represents a  $C_{2-6}$  alkenyl group which may have one or more substituents, a  $C_{2-6}$  alkynyl group may have one or more substituents, or a phenyl group which may have one or more substituents);

(9) compounds in which X is a group of the formula  $-X^{11}-X^{12}$  (where  $X^{11}$  represents a single bond or a methylene group;  $X^{12}$  represents a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, or a phenyl group which may have one or more substituents);

(10) compounds in which, the phenyl group, which may have one or more substituents, of X represented by the group of the above formula  $-X^{11}-X^{12}$ , is a phenyl group which may have, at the 2 position, a substituent selected from the group consisting of: a hydroxyl group, a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group, an ethyl group, a fluoromethyl group, a vinyl group, a methoxy group, an ethoxy group, an acetyl group, a cyano group, a formyl group, and a  $C_{2-7}$  alkoxy carbonyl group;

(11) compounds in which X is a 3-methyl-2-buten-1-yl group, a 2-butyne-1-yl group, a benzyl group, or a 2-chlorophenyl group;

(12) compounds in which X is a 2-butyne-1-yl group;

(13) compounds in which  $R^1$  is a hydrogen atom or a group represented by the formula  $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$

wherein  $A^{10}$  represents a  $C_{1-6}$  alkylene group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below;

$A^{11}$  represents a single bond, an oxygen atom, a sulfur atom,

or a carbonyl group;

A<sup>12</sup> represents a hydrogen atom, a C<sub>6-10</sub> aryl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, a 5 to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, or a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below;

<Substituent group C>

The substituent group C represents the group consisting of: a hydroxyl group, a nitro group, a cyano group, a halogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>1-6</sub> alkoxy group, a C<sub>1-6</sub> alkylthio group, a trifluoromethyl group, a group represented by the formula -NR<sup>C1</sup>-R<sup>C2</sup>, (where each of R<sup>C1</sup> and R<sup>C2</sup> independently represent a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl group), a group represented by the formula -CO-R<sup>C3</sup>-R<sup>C4</sup> and a group represented by the formula -CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>C3</sup>-R<sup>C4</sup> (where R<sup>C3</sup> represents a single bond, an oxygen atom or a group represented by the formula -NR<sup>C5</sup>-; R<sup>C4</sup> and R<sup>C5</sup> each independently represent a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl group);

(14) compounds in which R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, a 5 to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, or a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below;

<Substituent group C>

The substituent group C represents the group consisting of: a hydroxyl group, a nitro group, a cyano group, a halogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>1-6</sub> alkoxy group, a C<sub>1-6</sub> alkylthio group, a trifluoromethyl group, a group represented by the formula -NR<sup>C1</sup>-R<sup>C2</sup> (where R<sup>C1</sup> and R<sup>C2</sup> each independently represent a hydrogen atom, or a C<sub>1-6</sub> alkyl group),



a group represented by the formula  $-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}3}-\text{R}^{\text{C}4}$  and a group represented by the formula  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}3}-\text{R}^{\text{C}4}$  (where  $\text{R}^{\text{C}3}$  represents a single bond, an oxygen atom, or a group represented by the formula  $-\text{NR}^{\text{C}5}-$ ;  $\text{R}^{\text{C}4}$  and  $\text{R}^{\text{C}5}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group);

(15) compounds in which, the substituent group C defined above for a group of the formula  $-\text{A}^{10}-\text{A}^{11}-\text{A}^{12}$  that is represented by  $\text{R}^1$ , consists of a cyano group, a  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy group, a  $\text{C}_{2-7}$  alkoxy carbonyl group, and a halogen atom;

(16) compounds in which  $\text{R}^1$  is a methyl group, a cyanobenzyl group, a fluorocyanobenzyl group, a phenethyl group, a 2-methoxyethyl group or a 4-methoxycarbonyl-pyridin-2-yl group;

(17) compounds in which  $\text{R}^1$  is a methyl group or a 2-cyanobenzyl group;

(18) compounds in which  $\text{R}^2$  is a hydrogen atom, a cyano group, or a group represented by the formula  $-\text{A}^{21}-\text{A}^{22}$ ;

wherein  $\text{A}^{21}$  represents a single bond, an oxygen atom, a sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a group represented by the formula  $-\text{O}-\text{CO}-$ , a group represented by the formula  $-\text{CO}-\text{O}-$ , a group represented by the formula  $-\text{NR}^{\text{A}2}-$ , a group represented by the formula  $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A}2}-$ , or a group represented by the formula  $-\text{NR}^{\text{A}2}-\text{CO}-$ ;  $\text{A}^{22}$  and  $\text{R}^{\text{A}2}$  each independently represent a hydrogen atom, a cyano group, a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group, a  $\text{C}_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl group, a  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl group, a  $\text{C}_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, a 5 to 10-membered heteroaryl  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group, or a  $\text{C}_{6-10}$  aryl  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group, provided that,  $\text{A}^{22}$  and  $\text{R}^{\text{A}2}$  each independently may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group D described below;

<Substituent group D>

The substituent group D represents the group consisting of a hydroxyl group, a cyano group, a nitro group, a halogen atom, a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group, a  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy group, a  $\text{C}_{1-6}$  alkylthio group, a trifluoromethyl

group, a group represented by the formula  $-NR^{D1}-R^{D2}$  (where  $R^{D1}$  and  $R^{D2}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl group), a group represented by the formula  $-CO-R^{D3}$  (where  $R^{D3}$  represents a 4 to 8-membered heterocyclic group), and a group represented by the formula  $-CO-R^{D4}-R^{D5}$  (where  $R^{D4}$  represents a single bond, an oxygen atom, or a group represented by the formula  $-NR^{D6}-$ ;  $R^{D5}$  and  $R^{D6}$  each independently represent a hydrogen atom, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group or a  $C_{1-6}$  alkyl group);

(19) a compound in which  $R^2$  is a hydrogen atom, a cyano group, a carboxy group, a  $C_{2-7}$  alkoxy carbonyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a group represented by the formula  $-CONR^{D7}R^{D8}$  (where  $R^{D7}$  and  $R^{D8}$  each independently represent a hydrogen atom or  $C_{1-6}$  alkyl group), a group represented by the formula  $-A^{23}-A^{24}$  (where  $A^{23}$  represents an oxygen atom, a sulfur atom, or a group represented by the formula  $-NR^{A3}-$ ;  $A^{24}$  and  $R^{A3}$  each independently represent a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group which may have a substituent selected from the substituent group D1 described below, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group which may have a substituent selected from the substituent group D1 described below, a  $C_{2-6}$  alkenyl group which may have a substituent selected from the substituent group D1 described below, a  $C_{2-6}$  alkynyl group which may have a substituent selected from the substituent group D1 described below, a phenyl group which may have a substituent selected from the substituent group D1 described below, or a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have a substituent selected from the substituent group D1 described below;

<Substituent group D1>

The substituent group D1 represents the group consisting of a carboxy group, a  $C_{2-7}$  alkoxy carbonyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a group represented by the formula  $-CONR^{D7}R^{D8}$  (where  $R^{D7}$  and  $R^{D8}$  each independently represent a hydrogen atom or  $C_{1-6}$  alkyl group), a pyrrolidin-1-yl carbonyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, and a  $C_{1-6}$  alkoxy group;

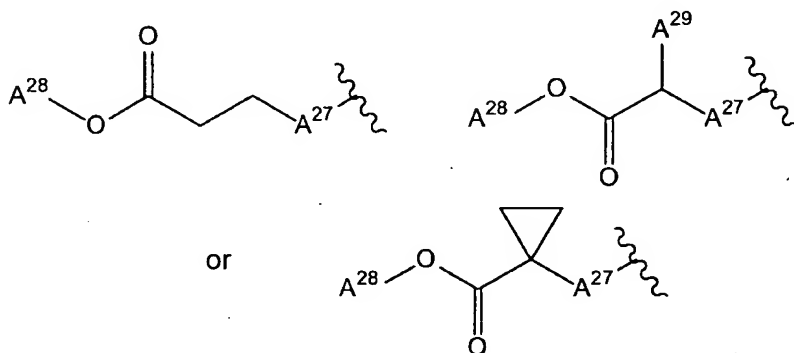
(20) compounds in which  $R^2$  is a hydrogen atom, a cyano group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, or a group of the formula  $-A^{25}-A^{26}$  (where  $A^{25}$  represents

an oxygen atom, a sulfur atom, or a group represented by the formula  $-NR^{A4}-$ ;  $A^{26}$  and  $R^{A4}$  each independently represent a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group having a substituent selected from the substituent group D1 described below, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group having a substituent selected from the substituent group D1 described below, or a phenyl group having a substituent selected from the substituent group D1 described below);

<Substituent group D1>

The substituent group D1 represents the group consisting of a carboxyl group, a  $C_{2-7}$  alkoxy carbonyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a group represented by the formula  $-CONR^{D7}R^{D8}$  (where  $R^{D7}$  and  $R^{D8}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl group), a pyrrolidin-1-yl carbonyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, and a  $C_{1-6}$  alkoxy group;

(21) compounds in which  $R^2$  is a hydrogen atom, a cyano group, a methoxy group, a carbamoylphenyloxy group, a group represented by one of the formulae:



(where  $A^{27}$  represents an oxygen atom, a sulfur atom, or a group represented by the formula  $-NH-$ ;

$A^{28}$  and  $A^{29}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl group);

(22) compounds in which  $R^2$  is a hydrogen atom, a cyano group, or a carbamoylphenyloxy group.

Among the compounds shown above, with respect to  $Z^1$  and  $Z^2$ , the

order of preference is (1) to (3) with (3) the most preferable; with respect to  $T^1$ , the order of preference is (4) to (7) with (7) the most preferable; with respect to X, the order of preference is (8) to (12) with (12) the most preferable ; with respect to  $R^1$ , the order of preference is (13) to (17) with (17) the most preferable; with respect to  $R^2$ , the order of preference is (18) to (22) with (22) the most preferable .

Furthermore, preferred compounds represented by above formula (I) include compounds defined by any 2 to 5 embodiments selected from the groups consisting of (1)-(3), (4)-(7), (8)-(12), (13)-(17), and (18)-(22).

Preferable compounds include, for example, compounds defined by the following specific combinations of embodiments:

(i) compounds represented by above formula (I), in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ , X,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (1), (4), (8), (13), and (18) described above, respectively;

(ii) compounds represented by above formula (I), in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ , X,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (2), (6), (11), (16), and (19) described above, respectively;

(iii) compounds represented by above formula (I), in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ , X,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (2), (6), (11), (16), and (20) described above, respectively;

(iv) compounds represented by above formula (I), in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ , X,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (2), (6), (11), (16), and (21) described above, respectively;

(v) compounds represented by above formula (I), in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ , X,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (2), (6), (11), (16), and (22) described above, respectively;

(vi) compounds represented by above formula (I), in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ , X,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (2), (6), (12), (17), and (19) described above, respectively;

(vii) compounds represented by above formula (I), in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ , X,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (2), (6), (12), (17), and (20)

described above, respectively;

(viii) compounds represented by above formula (I) , in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ ,  $X$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (2), (6), (12), (17), and (21) described above, respectively;

5 (ix) compounds represented by above formula (I), in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ ,  $X$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (2), (6), (12), (17), and (22) described above, respectively;

10 (x) compounds represented by above formula (I), in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ ,  $X$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (3), (6), (11), (16), and (19) described above, respectively;

(xi) compounds represented by above formula (I), in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ ,  $X$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (3), (6), (11), (16), and (20) described above, respectively;

15 (xii) compounds represented by above formula (I), in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ ,  $X$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (3), (6), (11), (16), and (21) described above, respectively;

(xiii) compounds represented by above formula (I) , in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ ,  $X$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (3), (6), (11), (16), and (22) described above, respectively;

20 (xiv) compounds represented by above formula (I), in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ ,  $X$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (3), (6), (12), (17), and (19) described above, respectively;

25 (xv) compounds represented by above formula (I), in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ ,  $X$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (3), (6), (12), (17), and (20) described above, respectively;

(xvi) compounds represented by above formula (I) , in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ ,  $X$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (3), (6), (12), (17), and (21) described above, respectively;

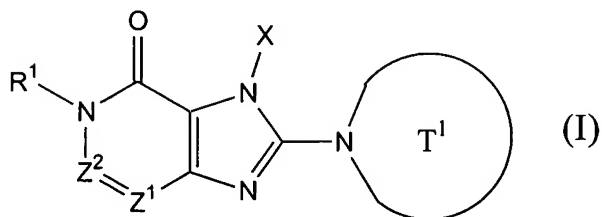
30 (xvii) compounds represented by above formula (I) , in which  $Z^1$  and  $Z^2$ ,  $T^1$ ,  $X$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  represent those in (3), (6), (12), (17), and (22) described above, respectively.

Of these, for (ii) to (ix), preference increases in the order (ii) to (ix) while for (x) to (xvii), preference increases in the order (x)

to (xvii).

Specific examples of compounds of the formula (I) are listed in the following table, but are not limited thereto.

5



The abbreviations used in the table have the following meanings:

P1, piperazin-1-yl; P2, 3-amino-piperidin-1-yl; 2Btyn,  
 10 2-butyn-1-yl; 3Me2Bten, 3-methyl-2-buten-1-yl; Me, methyl; Et, ethyl;  
 2-CNBen, 2-cyanobenzyl; 6F2CNBen, 6-fluoro-2-cyanobenzyl; Phenethyl,  
 2-phenylethyl; 2Ph2OxEt, 2-phenyl-2-oxoethyl; -CR2=, -CR²=

		Z¹	Z²	T¹	X	R¹	R²
15	1	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH₃	-H
	2	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH₃	-CN
	3	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH₃	-OMe
	4	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH₃	-O-1-C₂H₄-1-CO₂Et
	5	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH₃	-O-CH₂-CO₂Et
20	6	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH₃	-O-1-cC₃H₄-1-CO₂Et
	7	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH₃	-S-CH₂-CO₂Me
	8	N	-CR2=	P1	2Btyn	-CH₃	carbamoylphenyloxy
	9	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
	10	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
25	11	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-OMe
	12	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-1-C₂H₄-1-CO₂Et
	13	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-CH₂-CO₂Et
	14	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-1-cC₃H₄-1-CO₂Et
	15	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-S-CH₂-CO₂Me

	16	N	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	carbamoylphenyloxy
	17	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
	18	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	19	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
5	20	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	21	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	22	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	23	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	24	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	carbamoylphenyloxy
10	25	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-H
	26	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN
	27	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-OMe
	28	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	29	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
15	30	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	31	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	32	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	carbamoylphenyloxy
	33	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
	34	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
20	35	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
	36	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	37	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	38	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	39	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
25	40	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	carbamoylphenyloxy
	41	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
	42	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
	43	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-OMe
	44	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
30	45	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	46	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	47	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	48	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	carbamoylphenyloxy

	49	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-H
	50	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN
	51	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-OMe
	52	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
5	53	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	54	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	55	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	56	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	carbamoylphenyloxy
	57	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
10	58	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	59	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
	60	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	61	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	62	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
15	63	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	64	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	carbamoylphenyloxy
	65	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
	66	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
	67	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-OMe
20	68	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	69	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	70	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	71	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	72	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	carbamoylphenyloxy
25	73	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
	74	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	75	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
	76	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	77	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
30	78	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	79	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	80	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	carbamoylphenyloxy
	81	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H



	82	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
	83	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-OMe
	84	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CONH <sub>2</sub>
	85	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
5	86	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	carbamoylphenyloxy
	87	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
	88	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
	89	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-OMe
	90	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-CONH <sub>2</sub>
10	91	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	92	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	carbamoylphenyloxy
	93	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
	94	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	95	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
15	96	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	97	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	98	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	carbamoylphenyloxy
	99	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-H
	100	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN
20	101	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-OMe
	102	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-CONH <sub>2</sub>
	103	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	104	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	carbamoylphenyloxy
	105	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
25	106	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	107	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
	108	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CONH <sub>2</sub>
	109	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	110	-CR2=	N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	carbamoylphenyloxy
30	111	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
	112	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
	113	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-OMe
	114	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CONH <sub>2</sub>

	115	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	116	-CR2=	N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	carbamoylphenyloxy
	117	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-H
	118	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN
5	119	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-OMe
	120	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	121	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	122	-CR2=	N	P2	2Btyn	2-CNBen	carbamoylphenyloxy
	123	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
10	124	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	125	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
	126	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	127	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	128	-CR2=	N	P2	2Btyn	6F2CNBen	carbamoylphenyloxy
15	129	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
	130	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
	131	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-OMe
	132	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-CONH <sub>2</sub>
	133	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
20	134	-CR2=	N	P2	2Btyn	Phenethyl	carbamoylphenyloxy
	135	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
	136	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	137	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
	138	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CONH <sub>2</sub>
25	139	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	140	-CR2=	N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	carbamoylphenyloxy
	141	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-H
	142	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CN
	143	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-OMe
30	144	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CONH <sub>2</sub>
	145	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	146	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	carbamoylphenyloxy
	147	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H

	148	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
	149	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-OMe
	150	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	151	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
5	152	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	carbamoylphenyloxy
	153	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H
	154	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
	155	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-OMe
	156	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CONH <sub>2</sub>
10	157	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	158	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	carbamoylphenyloxy
	159	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-H
	160	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
	161	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-OMe
15	162	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CONH <sub>2</sub>
	163	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	164	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	carbamoylphenyloxy
	165	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
	166	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
20	167	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-OMe
	168	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CONH <sub>2</sub>
	169	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	170	-CR2=	N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	carbamoylphenyloxy
	171	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
25	172	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
	173	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> Me
	174	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
	175	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
	176	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
30	177	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
	178	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	179	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	180	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-H

	181	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN
	182	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CO <sub>2</sub> Me
	183	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
	184	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
5	185	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CO <sub>2</sub> Me
	186	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-H
	187	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CN
	188	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> Me
	189	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-H
10	190	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
	191	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	192	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-H
	193	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
	194	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
15	195	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-H
	196	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
	197	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-CO <sub>2</sub> Me
	198	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
	199	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
20	200	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CO <sub>2</sub> Me
	201	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
	202	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
	203	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> Me
	204	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-H
25	205	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN
	206	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	207	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
	208	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	209	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
30	210	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
	211	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
	212	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CO <sub>2</sub> Me
	213	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H

	214	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	215	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CO <sub>2</sub> Me
	216	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-H
	217	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CN
5	218	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> Me
	219	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H
	220	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
	221	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	222	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H
10	223	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
	224	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	225	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-H
	226	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
	227	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CO <sub>2</sub> Me
15	228	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
	229	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
	230	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CO <sub>2</sub> Me

Among the compounds listed above, Nos. 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10, 13,  
 20 16, 41, 42, 44, 50, 53, 81, 85, 86, 87, 111, 141 and 183 are preferable,  
 and compound Nos. 2, 4, 8, 10, 81, 87 and 111 are more preferable.

#### [Typical synthesis methods]

Representative methods for producing compounds of the present  
 25 invention, represented by formula (I) above are described below.

Each symbol in the production methods is defined below. R<sup>31</sup> to  
 R<sup>42</sup>, n, m, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, A<sup>0</sup>, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, R<sup>A</sup>, and T<sup>1</sup> are the same as defined above.

U<sup>1</sup> and U<sup>3</sup> each independently represent a leaving group such as  
 a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, a methanesulfonyloxy  
 30 group, or a *p*-toluenesulfonyloxy group.

R<sup>p1</sup>, R<sup>p2</sup>, and R<sup>p3</sup> each independently represent an -NH-protecting  
 group such as a pivalyloxymethyl group and a trimethylsilylethoxymethyl  
 group.

$R^{P4}$  represents a hydroxyl group-protecting group such as a *t*-butyldimethylsilyl group and a *t*-butyldiphenylsilyl group.

$R^{P5}$  represents an NH-protecting group such as *N,N*-dimethylsulfamoyl, trityl, benzyl, and *t*-butoxycarbonyl.

5  $U^2$  and  $U^4$  each independently represent a chlorine atom, a bromine atom, an iodine atom, a methanesulfonyloxy group, a *p*-toluenesulfonyloxy group, a group represented by the formula  $-B(OH)_2$ , a 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl group, or a group represented by the formula  $-Sn(R^Z)_3$  (where  $R^Z$  represents a  $C_{1-6}$  alkyl group).  
10

$R^{x2}$  is a group represented by the formula  $-O-A^2$ , a group represented by the formula  $-S-A^2$ , a group represented by the formula  $-N(R^A)A^2$ , or a 4- to 8-membered heterocyclic group which may have one or more substituents (for example, 1-pyrrolidinyl, 1-morpholinyl, 1-piperazinyl, or 1-piperidyl), etc.  
15

$R^{x3}$  represents a group of the formula  $-A^0-A^1-A^2$ , such as a cyano group, a  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group which may have one or more substituents, a  $C_{2-6}$  alkenyl group which may have one or more substituents, a  $C_{2-6}$  alkynyl group which may have one or more substituents, and a  $C_{6-10}$  aryl group which may have one or more substituents.  
20

$A^{2COOR}$  represents a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5- to 10-membered heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group, each of which contains an ester group.  
25

$A^{2COOH}$  represents a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group,  $C_{6-10}$  aryl group, a 5- to 10-membered heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group, each of which contains a carboxylic acid.  
30

$A^{2NO2}$  represents a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5- to 10-membered

heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, or a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, each of which contains a nitro group.

$A^{2NH2}$  represents a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, a C<sub>6-10</sub> aryl group, a 5- to 10-membered heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, or a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, each of which contains an amino group.

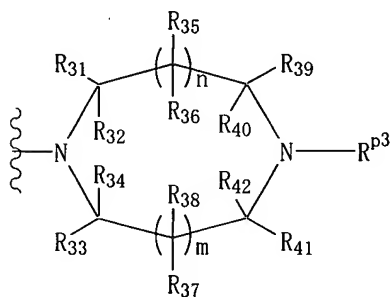
$A^{2CN}$  represents a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, a C<sub>6-10</sub> aryl group, a 5- to 10-membered heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, or a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, each of which contains a nitrile group.

$A^{CONH2}$  represents a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, C<sub>6-10</sub> aryl group, a 5- to 10-membered heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, or a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, each of which contains a carboxylic amide group.

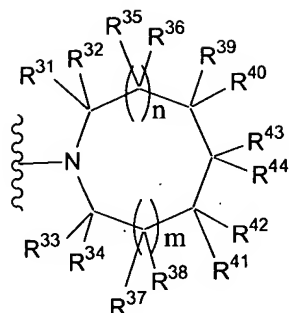
M represents -MgCl, -MgBr, -Sn(R<sup>z</sup>)<sub>3</sub> (where R<sup>z</sup> is as defined above), etc.

The term "room temperature" refers to a temperature of about 20 to about 30°C.

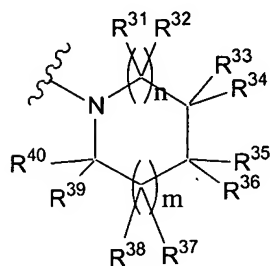
T<sup>1a</sup> is defined as the group represented by T<sup>1</sup>, or represents a group of the formula:



a group represented by the formula:



(where R<sup>31</sup> to R<sup>44</sup> are as defined above, except that any one of R<sup>31</sup> to R<sup>44</sup> represents -NH-R<sup>p3</sup>), or a group represented by the formula:

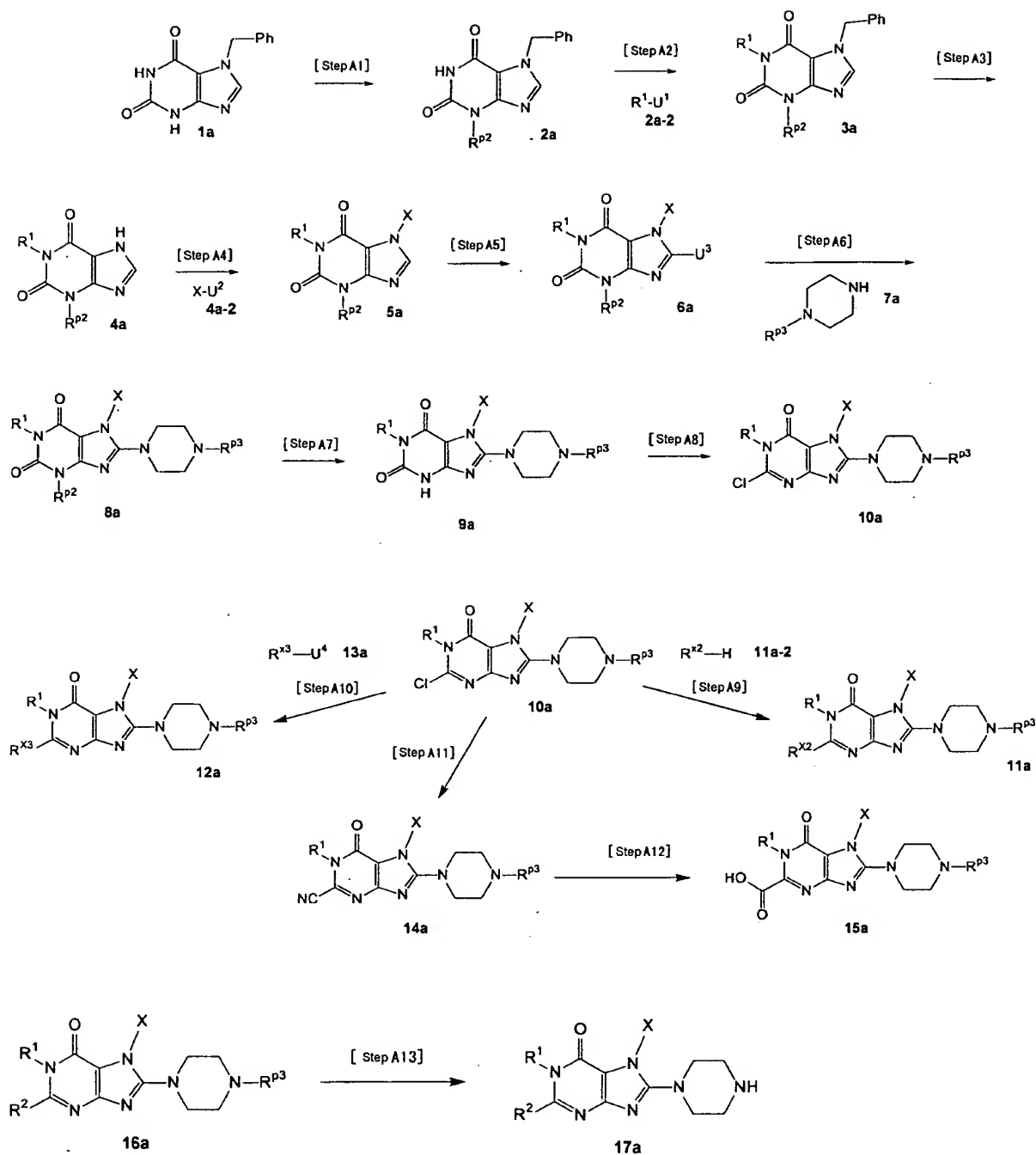


- 5 (where R<sup>31</sup> to R<sup>40</sup> are as defined above, except that any one of R<sup>31</sup> to R<sup>40</sup> represents -NH-R<sup>p3</sup>).

In examples of reactions represented by the following reaction schemes, unless otherwise specified, quantities of reagents, catalysts, and others, to be used (equivalent, weight%, and weight ratio) are represented as ratios to a main compound in each reaction scheme. A main compound refers to a compound represented by a chemical formula in the reaction scheme and having the backbone of compounds of the present invention.

Production method A





[Step A1]

In this step, an -NH-protecting reagent is reacted with compound (1a) [CAS No. 56160-64-6] to give compound (2a). The reaction conditions are selected depending on the type of -NH-protecting reagent

to be used. The reaction may be performed under conditions that are generally used to introduce a protecting group using the reagent.

An -NH-protecting reagent can be a reagent that is generally used to introduce an -NH-protecting group. Specifically, such  
5 -NH-protecting reagents include, for example, chloromethyl pivalate. It is preferable to use 1 to 2 equivalents of a protecting reagent. Solvents for the reaction include acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane. N,N-dimethylformamide is preferably used.

10 The reaction can be achieved in the presence of a base. Examples of bases to be used in the reaction include cesium carbonate, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, and sodium hydride. Sodium hydride is preferably used. In this case, a base is preferably used in an amount of 1 to 5 equivalents. The reaction can be conducted  
15 at a temperature ranging from 0°C to 150°C. A preferred reaction temperature is room temperature.

[Step A2]

In this step, compound (2a) is reacted with compound (2a-2) to give compound (3a).

20 Compound (2a-2) can be any compound that is an electrophilic reagent such as an alkyl halide. Specific examples include alkyl halides such as iodomethane, iodoethane, iodopropane, and benzyl bromide; alkenyl halides such as allyl bromide and 1-bromo-3-methyl-2-butene; and alkynyl halides such as propargyl  
25 bromide and 1-bromo-2-butyne. One to two equivalents of an electrophilic reagent are preferably used.

Solvents for the reaction include, for example, dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, tetrahydrofuran, and toluene.

30 The reaction can be achieved in the presence or absence of a base. Examples of bases to be used in the reaction include lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, lithium hydride,

sodium hydride, potassium hydride, butyllithium, methyllithium, lithium bis(trimethylsilyl)amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, and potassium bis(trimethylsilyl)amide. In this case, one to two equivalents of a base are preferably used. The reaction can be  
5 conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step A3]

In this step, the benzyl group at the 7-position is removed from compound (3a) to give compound (4a).

Specifically, compound (4a) can be prepared from compound (3a),  
10 for example, by catalytic reduction under a hydrogen atmosphere in the presence of a metal catalyst, but the reaction conditions are not limited thereto.

Specific solvents for the reaction include, for example, methanol, ethanol, propanol, acetic acid, dimethyl sulfoxide,  
15 N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, tetrahydrofuran, and toluene. Examples of metal catalysts include palladium carbon, platinum oxide, and Raney nickel. A metal catalyst is preferably used at 0.5 to 50 weight%. A preferred hydrogen pressure is 1 to 5 atm. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

20 [Step A4]

In this step, compound (4a) is reacted with compound (4a-2) to give compound (5a).

Specific examples of compound (4a-2) are: alkyl halides such as iodomethane, iodoethane, iodopropane, and benzyl bromide; alkenyl  
25 halides such as allyl bromide and 1-bromo-3-methyl-2-butene; or alkynyl halides such as propargyl bromide and 1-bromo-2-butyne. These halides are preferably used in an amount of one to two equivalents.

Solvents for the reaction include dimethyl sulfoxide, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dioxane, tetrahydrofuran,  
30 and toluene.

The reaction can be carried out in the presence or absence of a base. Examples of bases to be used in the reaction include lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate,

sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, butyllithium, methyllithium, lithium bis(trimethylsilyl)amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, and potassium bis(trimethylsilyl)amide.

5 In this case, 1 to 4 equivalents of a base are preferably used. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

Compound (5a) can be obtained by reacting compound (4a) with compound (4a-2) in the presence of a copper catalyst and a base. In this case, it is preferable to use 0.1 to 2 equivalents of a copper catalyst and 1 to 10 equivalents of a base.

In this reaction, compound (4a-2) may be arylboronic acid, heteroarylboronic acid, or such, in which X is a C<sub>6-10</sub> aryl group which may have one or more substituents or a 5- to 10-membered heteroaryl group which may have one or more substituents, and U<sup>2</sup> is -B(OH)<sub>2</sub> or such.

15 One to three equivalents of compound (4a-2) are preferably used.

In this case, reaction solvents include dichloromethane, chloroform, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, toluene, pyridine, N,N-dimethylformamide, and N-methylpyrrolidone.

Bases include triethylamine, diisopropyl ethyl amine, pyridine, and N,N-dimethylaminopyridine. Copper catalysts include copper (II) acetate, copper (II) trifluoroacetate, copper (II) chloride, and copper (II) iodide. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

20

#### [Step A5]

25 In this step, compound (5a) is reacted with a halogenating agent to give compound (6a).

Specific examples of halogenating agents include, for example, N-chlorosuccinimide, N-bromosuccinimide, and N-iodosuccinimide. A halogenating agent is preferably used in an amount of 1 to 4 equivalents.

30 Solvents for the reaction include acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

## [Step A6]

In this step, compound (6a) is reacted with compound (7a) to give compound (8a). In this case, 1 to 4 equivalents of compound (7a) are preferably used.

5        The reaction can be carried out, for example, in a solvent such as tetrahydrofuran, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, methanol, ethanol, 1,4-dioxane, toluene, and xylene, or in the absence of a solvent. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 200°C in the presence or absence  
10      of a base. Examples of a base include triethylamine, potassium carbonate, and 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undecene. In this case, 1 to 4 equivalents of a base are preferably used.

## [Step A7]

15      In this step, the -NH-protecting group at the 3-position of compound (8a) is removed to give compound (9a). The reaction conditions are selected depending on the type of -NH-protecting group to be removed. The deprotection reaction may be preformed under conditions that are generally used for the protecting group.

20      For example, when R<sup>P2</sup> is a pivalyloxymethyl group, the reaction can be carried out in methanol, or a mixed solution of methanol and tetrahydrofuran, using a base such as sodium methoxide, sodium hydride, or 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecene at a temperature of 0 to 150°C. In this case, 0.1 to 2 equivalents of a base are preferably used.

25      Alternatively, when R<sup>P2</sup> is a trimethylsilylethoxymethyl group, the reaction can be carried out in a solvent such as acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane, using a fluoride reagent such as tetrabutyl ammonium fluoride or cesium fluoride at a temperature of 0 to 150°C. In this case, 1 to 5 equivalents of a fluoride reagent  
30      are preferably used.

## [Step A8]

In this step, compound (9a) is chlorinated to give compound (10a). There are no particular limitations on the reaction conditions,

and the The reaction can be conducted under standard conditions for chlorination. For example, the reaction can be carried out at a temperature ranging from 0 to 150°C in a solvent such as phosphorus oxychloride. In this case, it is preferable to use a 10 to 200 times  
5 amount of halogenating agent by weight.

When  $R^{p3}$  is a *t*-butoxycarbonyl group or such, which is removed under the above-described conditions using phosphorus oxychloride or such, the protecting group should be reintroduced.

There are no particular limitations on the reaction conditions  
10 for the protection. In the case of the *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out using an -NH- protection reagent such as di-*t*-butyl dicarbonate, in a solvent such as acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane in the presence of a base such as  
15 lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, or triethylamine at 0 to 150°C.

[Step A9]

20 In this step, compound (10a) is reacted with compound (11a-2) to give compound (11a).

Compound (11a-2) includes alcohol compounds or phenol compounds represented by  $A^2-OH$ , amine compounds represented by  $A^2(R^A)NH$  or such, and thiol compounds represented by  $A^2-SH$ . In this case, compound  
25 (11a-2) is preferably used in an amount of 1 to 10 equivalents or 5 to 100 times by weight.

Solvents for the reaction include acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, methanol, and ethanol.

30 The reaction can be carried out in the presence or absence of a base. Bases to be used in the reaction include lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, lithium hydride,

sodium hydride, potassium hydride, butyllithium, methyllithium, lithium bis(trimethylsilyl)amide, sodium bis(trimethylsilyl)amide, potassium bis(trimethylsilyl)amide, and triethylamine. In this case, 1 to 10 equivalents of a base is preferably used. The reaction can  
5 be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step A10]

In this step, compound (10a) is reacted with compound (13a) in the presence of a metal catalyst to give compound (12a). In this case, 1 to 50 equivalents of compound (13a) are preferably used.

10 Solvents for the reaction include acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, methanol, and ethanol.

Metal catalysts include palladium catalyst and copper catalyst. Palladium catalysts include tetrakis triphenylphosphine palladium, palladium acetate, and dibenzylideneacetone palladium. Copper  
15 catalyst include copper iodide. It is preferable to use 0.01 to 2 equivalents of a metal catalyst.

The reaction can be conducted in the presence of an organophosphorous ligand. When the reaction is carried out in the  
20 presence of an organophosphorous ligand, examples of the ligands include o-tolyl phosphine and diphenylphosphinoferrocene. In this case, it is preferable to use 1 to 5 equivalents of an organophosphorous ligand to the metal catalyst.

The reaction can be carried out in the presence or absence of  
25 a base. Bases to be used in the reaction include lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, lithium hydride, sodium hydride, potassium hydride, potassium phosphate, lithium bis trimethylsilyl amide, sodium bis trimethylsilyl amide, potassium bis  
30 trimethylsilyl amide, and triethylamine. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step A11]

In this step, compound (10a) is reacted with a cyanidation reagent

to give compound (14a).

Specifically, cyanidation reagents include, for example, sodium cyanide and potassium cyanide. It is preferably used in an amount of 1 to 20 equivalents.

5 Solvents for the reaction include, for example, acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, methanol, and ethanol. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C. [Step A12]

10 In this step, the cyano group of compound (14a) is hydrolyzed to give compound (15a). There are no particular limitations on the reaction conditions, and the reaction can be carried out under conditions generally used for the conversion of a cyano group to a carbamoyl group by hydrolysis.

15 Solvents for the reaction include N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, methanol, ethanol, and a mixed solvent of tetrahydrofuran and methanol.

The reaction can be carried out in the presence or absence of a base. When a base is used, the reaction can be carried out using  
20 an aqueous solution of a base such as potassium hydroxide, sodium hydroxide, lithium hydroxide, or ammonia. The reaction can be achieved after adding an aqueous solution of hydrogen peroxide (preferably an aqueous solution of 30% hydrogen peroxide).

The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C  
25 to 150°C.

[Step A13]

In this step, R<sup>P3</sup> of compound (16a) is removed to give compound (17a). Compounds (11a), (12a), (14a), (15a), and others can be used as compound (16a).

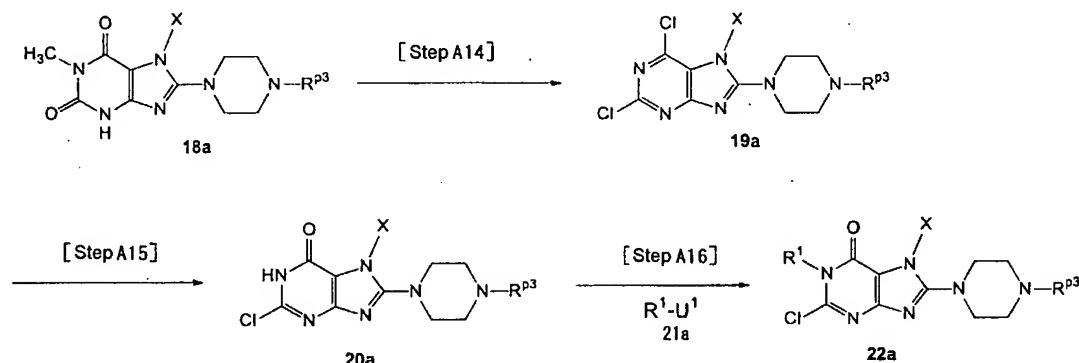
30 The deprotection reaction for R<sup>P3</sup> can be carried out under standard reaction conditions for removing an -NH-protecting group.

For example, when R<sup>P3</sup> is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out in the presence of an acid such as an anhydrous



methanol solution of hydrogen chloride, an anhydrous ethanol solution of hydrogen chloride, an anhydrous dioxane solution of hydrogen chloride, trifluoroacetic acid, or formic acid.

5 An alternative method for producing compound (10a) is described below.



#### [Step A14]

In this step, compound (18a) is chlorinated to give compound (19a). There are no particular limitations on the reaction conditions, and the reaction can be conducted under standard conditions for chlorination. For example, the reaction can be carried out in a solvent such as phosphorus oxychloride at a temperature ranging from 0 to 150°C. Preferably 10 to 200 times by weight of chlorination reagent is used.

15 When  $R^{P3}$  is a *t*-butoxycarbonyl group or such, which is removed under the above-described condition using phosphorus oxychloride or such, the protecting group should be reintroduced.

There are no particular limitations on the reaction conditions for the protection, and when  $R^{P3}$  is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out using an -NH- protection reagent such as di-*t*-butyl dicarbonate, in a solvent such as acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane, in the presence of a base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide, lithium carbonate, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, 20 potassium bicarbonate, sodium bicarbonate, or triethylamine at a temperature ranging from 0 to 150°C.

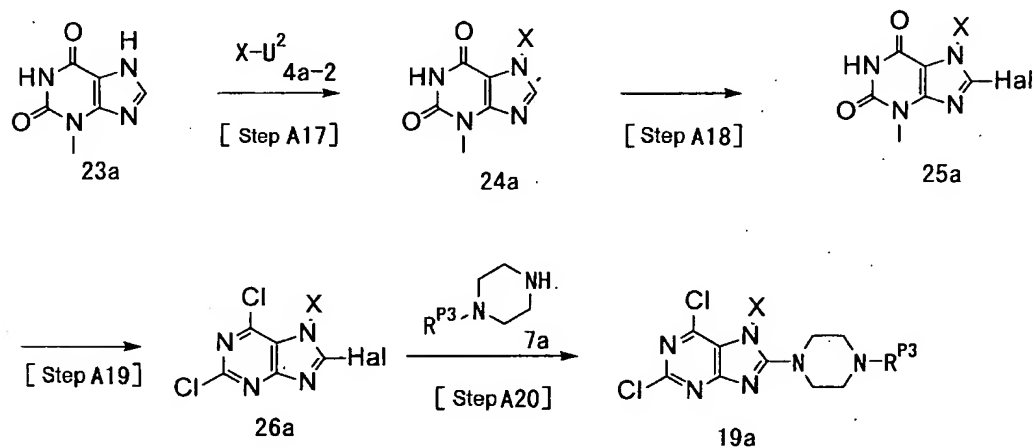
## [Step A15]

In this step, compound (19a) is partially hydrolyzed to give compound (20a). The reaction is carried out in the presence of a base such as sodium acetate, potassium carbonate, or sodium hydroxide. One to ten equivalents of a base are preferably used. Solvents for the reaction include dimethyl sulfoxide, N-methylpyrrolidone, tetrahydrofuran, water, and mixtures thereof. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

## [Step A16]

In this step, compound (20a) is reacted with compound (21a) to give compound (22a). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A2] of production method A.

An alternative method for producing compound (19a) is described below.



## [Step A17]

In this step, a substitution reaction is carried out using compound (23a) [CAS No. 1076-22-8] and compound (4a-2) to give compound (24a).

The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

## [Step A18]

In this step, compound (24a) is reacted with a halogenating agent to give compound (25a).

The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A5] of production method A.

[Step A19]

In this step, compound (25a) is chlorinated to give compound  
5 (26a).

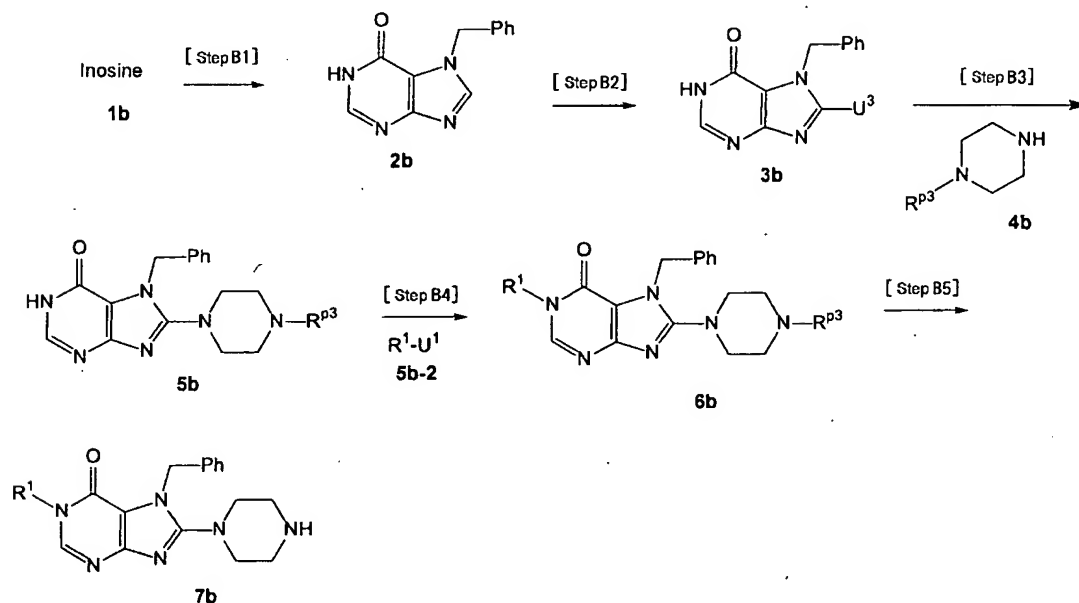
There are no particular limitations on the reaction conditions, and compound (25a) can be reacted with phosphorus oxychloride, phosphorus pentachloride, or a mixture thereof in a solvent or in the absence of a solvent at a temperature of 0 to 150°C. Solvents include,  
10 for example, toluene, acetonitrile, and dichloroethane.

[Step A20]

In this step, compound (26a) is reacted with compound (7a) to give compound (19a).

The reaction can be conducted under the same conditions as used  
15 in [Step A6] of production method A.

Production method B



[Step B1]

In this step, compound (1b) is benzylated and the sugar chain  
20 is cleaved to give compound (2b).

There are no particular limitations on the reaction conditions.

Compound (2b) can be obtained by reacting compound (1b) with benzyl bromide in a solvent such as acetonitrile, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, dimethyl sulfoxide, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, methanol, or ethanol, at a temperature of 0 to 150°C, adding 3 to 10 equivalents of hydrochloric acid, and incubating the mixture at a temperature of 0 to 150°C to cleave the sugar moiety. It is preferable to use 1 to 3 equivalents of benzyl bromide.

[Step B2]

In this step, compound (2b) is reacted with a halogenating agent to give compound (3b). The halogenation reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A5] of production method A.

[Step B3]

In this step, compound (3b) is reacted with compound (4b) to give compound (5b). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

[Step B4]

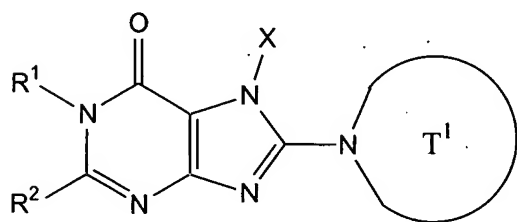
In this step, compound (5b) is reacted with compound (5b-2) to give compound (6b). The reaction can be conducted under the same condition as used in [Step A2] of production method A.

[Step B5]

In this step,  $R^{P3}$  of compound (6b) is removed to give compound (7b). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method B-2

Compound (9b) represented by the formula:

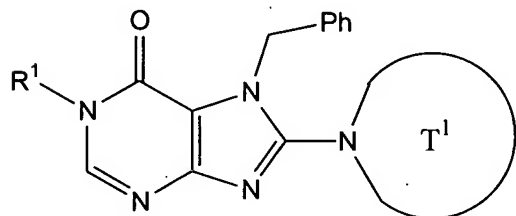


9b

can be obtained by using compound (8b) represented by  $H-T^{1a}$ , instead

of compound (7a) in [Step A6] of production method A described above under the same reaction conditions as used in [Step A6], and then appropriately applying [Step A7] to [Step A13] described above.

Compound (10b) represented by the formula:

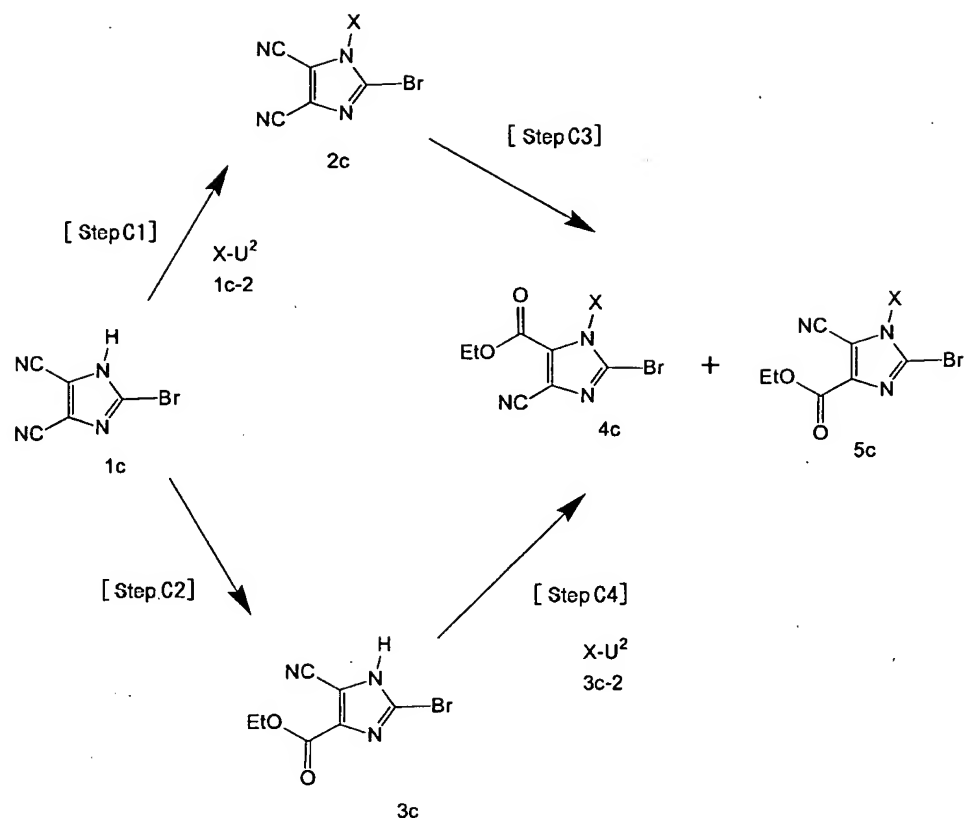


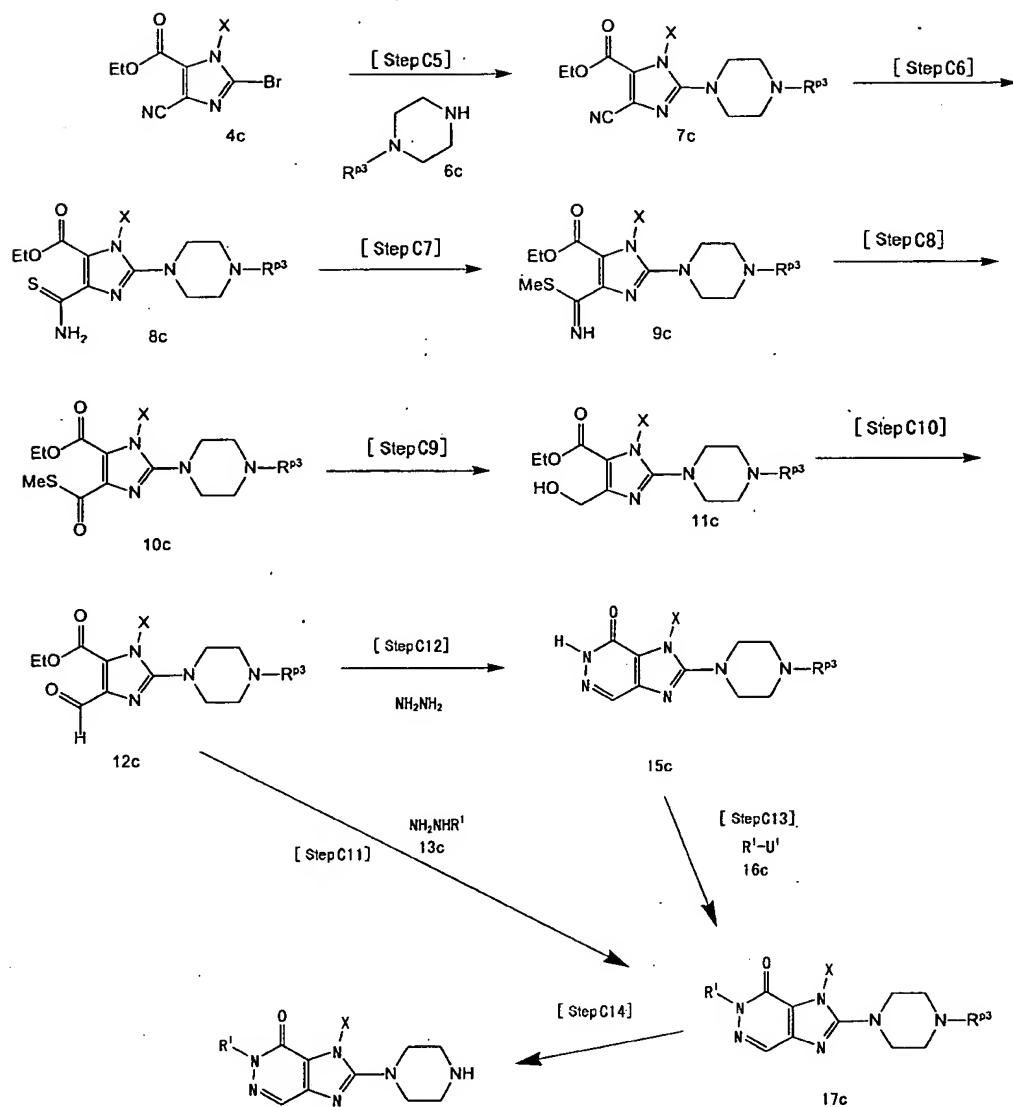
10b

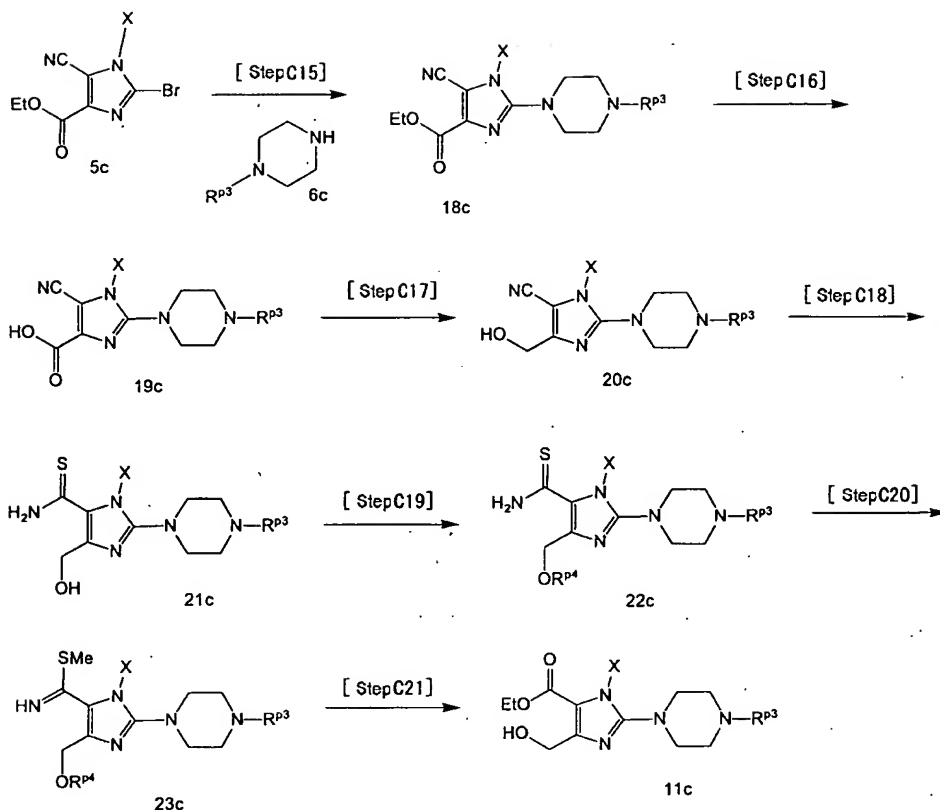
can be obtained by using compound (8b) represented by H-T<sup>1a</sup>, instead of compound (3b) in [Step B3] of production method B described above under the same reaction conditions as used in [Step B3] and then appropriately applying [Step B4] to [Step B6] described above.

10 Preferable examples of compound (8b) include piperidin-3-yl carbamic acid *t*-butyl ester.

Production method C







## [Step C1]

In this step, compound (1c) is reacted with compound (1c-2) to give compound (2c). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

## [Step C2]

In this step, compound (1c) is reacted with ethanol to give compound (3c).

Compound (3c) can be obtained, for example, by heating an ethanol solution of compound (2c) under reflux in the presence of an acid such as sulfuric acid or hydrochloric acid. However, the reaction conditions are not limited thereto. In this reaction, it is preferable to use one to two equivalents of an acid.

## [Step C3]

In this step, compound (2c) is reacted with ethanol to give compounds (4c) and (5c). The reaction can be conducted under the same



conditions as used in [Step C2] of production method C.

[Step C4]

In this step, compound (3c) is reacted with compound (3c-2) to give compounds (4c) and (5c). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

[Step C5]

In this step, compound (4c) is reacted with compound (6c) to give compound (7c). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

[Step C6]

In this step, compound (7c) is thioamidated to give compound (8c). Solvents for the reaction include methanol, ethanol, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane. Thioamidation reagents include ammonium sulfide, sodium sulfide, and hydrogen sulfide. It is preferable to use 2 to 10 equivalents of a thioamidation reagent. When hydrogen sulfide is used as the thioamidation reagent, the reaction is carried out in the presence of a base such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step C7]

In this step, compound (8c) is reacted with a methylating reagent to give compound (9c). Methylating reagents include trimethyl oxonium tetrafluoroborate, methyl sulfate, methyl iodide, and trimethyl phosphite. It is preferable to use 1.0 to 1.5 equivalent of the methylating reagent.

When trimethyl oxonium tetrafluoroborate is used as the methylating reagent, compound (9c) can be obtained by carrying out the reaction in a halogenated solvent such as dichloromethane at a temperature ranging from 0°C to 50°C.

When methyl sulfate, methyl iodide, or trimethyl phosphite is used as the methylating reagent, compound (9c) can be obtained by carrying out the reaction in the presence of a base such as potassium

carbonate, triethylamine, or N,N-diisopropylethylamine. In this case, it is preferable to use 1.0 to 1.5 equivalent of a base. Solvents for the reaction include acetone, N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane. The reaction can be performed at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

[Step C8]

In this step, compound (9c) is hydrolyzed to give compound (10c).

There are no particular limitations on the reaction conditions for the hydrolysis. The reaction can be carried out in a mixed solvent of ethanol and water in the presence of an acid such as sulfuric acid, hydrochloric acid, or *p*-toluenesulfonic acid, at a temperature ranging from 0°C to 80°C. In this case, it is preferable to use 5 to 50 equivalents of the acid.

When R<sup>p3</sup> is a group, such as a *t*-butoxycarbonyl group, which is removed under the above-described condition, the protecting group should be reintroduced. There are no particular limitations on the reaction conditions for the introduction of this protecting group. When R<sup>p3</sup> is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out using a reagent such as *t*-butyl dicarbonate in a solvent such as dichloromethane, chloroform, N,N-dimethylformamide, or tetrahydrofuran, in the presence of a base such as pyridine, 4-aminopyridine, triethylamine, and N,N-diisopropylethylamine, at a temperature ranging from 0 to 80°C. In this case, it is preferable to use 2 to 3 equivalents of a base.

[Step C9]

In this step, compound (10c) is reacted with a reducing agent to give compound (11c).

There are no particular limitations on the reaction conditions for the reduction. The reaction can be achieved by reacting compound (10c) with hydrogen in the presence of Raney nickel in a solvent such as benzene, ethanol, 2-propanol, or acetone, at a temperature ranging from 0°C to 50°C, or alternatively reacting compound (10c) with a

reducing agent such as sodium borohydride, in a solvent such as methanol, ethanol, or 2-methyl-2-propanol, or in a mixed solvent of water and tetrahydrofuran at a temperature ranging from 0°C to 50°C, or alternatively reacting compound (10c) with a reducing agent such as sodium borohydride, in the presence of 1 to 5 equivalents of a mercury salt such as mercuric acetate in a solvent such as methanol, ethanol, or 2-methyl-2-propanol at a temperature ranging from 0°C to 50°C. It is preferable to use two to three equivalents of a reducing agent.  
[Step C10]

10 In this step, compound (11c) is subjected to an oxidation reaction to give compound (12c).

When an oxidant such as manganese dioxide, pyridinium chlorochromate, or pyridinium dichromate is used in the oxidation reaction, compound (12c) can be obtained by carrying out the reaction in a solvent such as dichloromethane or chloroform, at a temperature ranging from 20°C to 80°C. Alternatively, compound (12c) can also be obtained by carrying out the reaction under standard conditions for the oxidation of a primary alcohol to aldehyde, such as Swern oxidation. It is preferable to use 5 to 20 equivalents of an oxidant.

20 [Step C11]

In this step, compound (12c) is reacted with compound (13c) to give compound (17c). In this case, it is preferable to use 2 to 10 equivalents of compound (13c).

Compound (17c) can be obtained, for example, by combining compounds (12c) and (13c) in a solvent such as methanol, ethanol, 1-methyl-2-pyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane, or in the absence of solvent, and reacting the mixture at a temperature of 20 to 150°C. However, the reaction conditions are not limited thereto.

30 [Step C12]

In this step, compound (12c) is reacted with hydrazine to give compound (15c). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step C11] of production method C. It is preferable to use

2 to 10 equivalents of hydrazine.

[Step C13]

In this step, a substitution reaction is carried out using compound (15c) and compound (16c) to give compound (17c). The reaction  
5 can be conducted under the same conditions as used in [Step A2] of production method A. It is preferable to use 1 to 3 equivalents of compound (16c).

[Step C14]

In this step,  $R^{P3}$  of compound (17c) is removed to give compound  
10 (14c). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

[Step C15]

In this step, compound (5c) is reacted with compound (6c) to give compound (18c). The reaction can be conducted under the same conditions  
15 as used in [Step A6] of production method A.

[Step C16]

In this step, compound (18c) is hydrolyzed to give compound (19c).

There are no particular limitations on the reaction conditions for the hydrolysis. For example, compound (19c) can be obtained by  
20 incubating compound (18c) in the presence of a base at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

Solvents for the reaction include methanol, ethanol, tetrahydrofuran, water, or mixtures thereof. Bases include lithium hydroxide, sodium hydroxide, and potassium hydroxide. It is preferable  
25 to use 1 to 2 equivalents of a base.

[Step C17]

In this step, compound (19c) is reacted with a reducing agent to give compound (20c). The reduction can be achieved under a standard condition for the reduction of carboxylic acid to methyl alcohol.

30 Reducing agents include borane derivatives such as borane-tetrahydrofuran complex and borane-methyl sulfide complex, and sodium borohydride. It is preferable to use 5 to 30 equivalents of a reducing agent.

When a borane derivative is used as a reducing agent, compound (20c) can be obtained by carrying out the reaction using a solvent such as 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane at a temperature ranging from -78°C to 35°C.

5 Alternatively, when sodium borohydride is used as a reducing agent, first, compound (19c) is reacted with an activator such as isobutyl chloroformate, at a temperature ranging from -78°C to 20°C, then reacted with a reducing agent such as sodium borohydride at a temperature ranging from -78°C to 35°C, to obtain compound (20c). Solvents for  
10 the reaction include 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane.

[Step C18]

In this step, compound (20c) is thioamidated to give compound (21c). The reaction can be conducted under the same conditions as used  
15 in [Step C6] of production method C.

[Step C19]

In this step, compound (21c) is reacted with a silylating agent in the presence of a base to give compound (22c).

Solvents for the reaction include dichloromethane,  
20 N,N-dimethylformamide, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, and dimethoxyethane. Bases include imidazole, pyridine, 4-dimethylaminopyridine, triethylamine, and N,N-diisopropylethylamine. Silylating agents include *t*-butyldimethylchlorosilane, and *t*-butylchlorodiphenylsilane. It is  
25 preferable to use 1.0 to 1.5 equivalent of a base and 1.0 to 1.5 equivalent of a silylating agent. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 80°C.

[Step C20]

In this step, compound (22c) is methylated to give compound (23c).  
30 The reaction can be conducted under the same condition as used in [Step C7] of production method C.

[Step C21]

In this step, compound (23c) is hydrolyzed to give compound (24c).

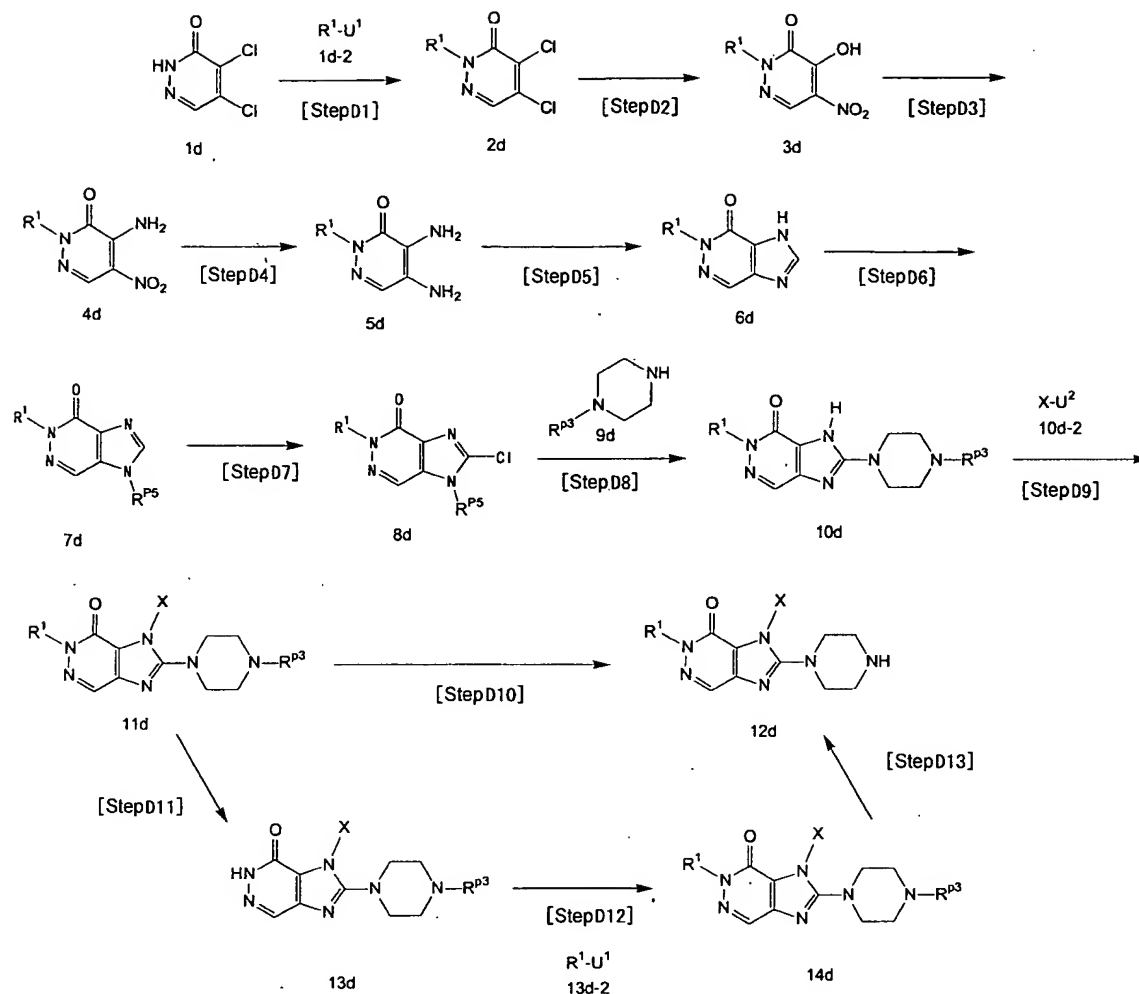
There are no particular limitations on the reaction conditions for the hydrolysis. Compound (24c) can be obtained by carrying out the reaction in a mixed solvent of ethanol and water in the presence of an acid such as sulfuric acid, hydrochloric acid, or

5 p-toluenesulfonic acid, at a temperature ranging from 50°C to 100°C.

When such a reaction results in removal of  $-R^{p3}$ ,  $-NH-$  is re-protected through a protection reaction. Specifically, for example, when  $R^{p3}$  is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out using a reagent such as *t*-butyl dicarbonate, in a solvent such as

10 dichloromethane, chloroform, N,N-dimethylformamide, or tetrahydrofuran, in the presence of a base such as pyridine, 4-aminopyridine, triethylamine, or N,N-diisopropyl ethylamine, at a temperature ranging from 0 to 80°C. However, the reaction is not limited thereto.

15 Production method D



## [Step D1]

In this step, compound (1d) is reacted with compound (1d-2) to give compound (2d).

- 5 Specifically, compound (1d-2) includes, for example, alkyl halides such as iodomethane, iodoethane, iodopropane, benzyl bromide, 2-bromoacetophenone, chloromethyl benzyl ether, and bromoacetonitrile; alkenyl halides such as allyl bromide and 1-bromo-3-methyl-2-butene; and alkynyl halides such as propargyl
- 10 bromide and 1-bromo-2-butyne. It is preferable to use 1 to 1.5 equivalent of compound (1d-2).

Solvents for the reaction include N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane,

1,4-dioxane, and dichloromethane. The reaction can be carried out in the presence or absence of a base. Bases to be used in the reaction include 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undecene, triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, and sodium hydride. In this case, it is preferable to use 1 to 1.5 equivalent of the base. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step D2]

In this step, compound (2d) is reacted with a nitrite salt to give compound (3d).

Solvents for the reaction include a mixed solvent of water and a solvent from N,N-dimethylformamide, N-methylpyrrolidone, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, and 1,4-dioxane. Nitrite salts include sodium nitrite and potassium nitrite. It is preferable to use 3 to 5 equivalents of a nitrite. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 120°C.

[Step D3]

In this step, compound (3d) is reacted with ammonia to give compound (4d). It is preferable to use 10 to 20 equivalents of ammonia.

The reaction can be carried out in a solvent such as methanol, ethanol, or 1,4-dioxane at a temperature ranging from 20°C to 200°C.

[Step D4]

In this step, compound (4d) is subjected to catalytic reduction under hydrogen atmosphere or in the presence of 2 to 3 equivalents of hydrazine using a metal catalyst to give compound (5d).

Solvents for the reaction include methanol, ethanol, N,N-dimethylformamide, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, 1,4-dioxane, water, or a mixed solvent thereof. Metal catalysts include palladium carbon, platinum oxide, and Raney nickel. It is preferable to use a metal catalyst in the amount of 0.5 to 10% by weight. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 150°C.

[Step D5]

In this step, compound (5d) is reacted with an orthoformate ester to give compound (6d).



The reaction is carried out in the presence of a carboxylic anhydride such as acetic anhydride. Orthoformate esters include methyl orthoformate, and ethyl orthoformate. It is preferable to use 1 to 20 times as much orthoformate ester by weight and 3 to 10 equivalents of carboxylic anhydride. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 200°C.

[Step D6]

In this step, the NH group at the 1-position of compound (6d) is protected to give compound (7d).

Protecting reagents include N,N-dimethylsulfamoyl chloride, trityl chloride, di-*t*-butyl dicarbonate, and benzyl bromide. It is preferable to use 1 to 1.5 equivalent of a protecting reagent. Solvents for the reaction include dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, toluene, N,N-dimethylformamide, and tetrahydrofuran. Bases include pyridine, 4-dimethylaminopyridine, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undecene, triethylamine, and N,N-diisopropylethylamine. In typical cases, it is preferable to use 1.2 equivalents of a base. However, when the protecting reagent is di-*t*-butyl dicarbonate, 0.005 to 0.1 equivalent of 4-dimethylaminopyridine is used preferably. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 200°C.

[Step D7]

In this step, compound (7d) is chlorinated to give compound (8d).

There are no particular limitations on the reaction conditions. For example, the reaction is carried out as follows. Compound (7d) is reacted with a base at a temperature ranging from -100°C to 20°C, and then a chlorinating reagent is reacted thereto. This reaction produces compound (8d). Compound (8d) can also be obtained by reacting compound (7d) with a base in the presence of a chlorination reagent. Solvents for the reaction include, for example, diethyl ether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethane, and 1,4-dioxane. Bases include *n*-butyllithium, *t*-butyllithium, lithium diisopropylamide, lithium bis(trimethylsilyl)amide, and magnesium diisopropylamide. It is

preferable to use 1 to 1.5 equivalent of a base. Chlorinating reagents include hexachloroethane, and N-chloro succinimide. It is preferable to use 1 to 3 equivalents of a chlorination reagent.

[Step D8]

5        In this step, compound (8d) is reacted with compound (9d) to give compound (10d). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

[Step D9]

10       In this step, a substitution reaction is carried out using compound (10d) and compound (10d-2) to give compound (11d). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

[Step D10]

15       In this step,  $R^{P3}$  of compound (11d) is removed to give compound (12d). The reaction can be conducted under the same condition as used in [Step A13] of production method A.

[Step D11]

20       In this step, the group at the 5-position of compound (11d) is obtained by dealkylation to give compound (13d). There are no particular limitations on the reaction conditions for the dealkylation. For example, such a reaction can be achieved as follows:

25       When  $R^1$  is a benzyloxymethyl group, compound (11d) is reacted with 3 to 10 equivalents of boron tribromide, boron trichloride, or such in a solution such as dichloromethane at a temperature ranging from  $-100^{\circ}\text{C}$  to  $20^{\circ}\text{C}$ . This reaction produces compound (13d).

30       When such a reaction results in removal of  $R^{P3}$ ,  $-\text{NH}-$  is re-protected through a protection reaction. Specifically, for example, when  $R^{P3}$  is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out using a reagent such as di-*t*-butyl dicarbonate, in a solvent such as dichloromethane, chloroform, *N,N*-dimethylformamide, or tetrahydrofuran, in the presence of a base such as pyridine, 4-aminopyridine, triethylamine, or *N,N*-diisopropylethylamine, at a temperature ranging from 0 to  $80^{\circ}\text{C}$ . However, the reaction is not

limited thereto.

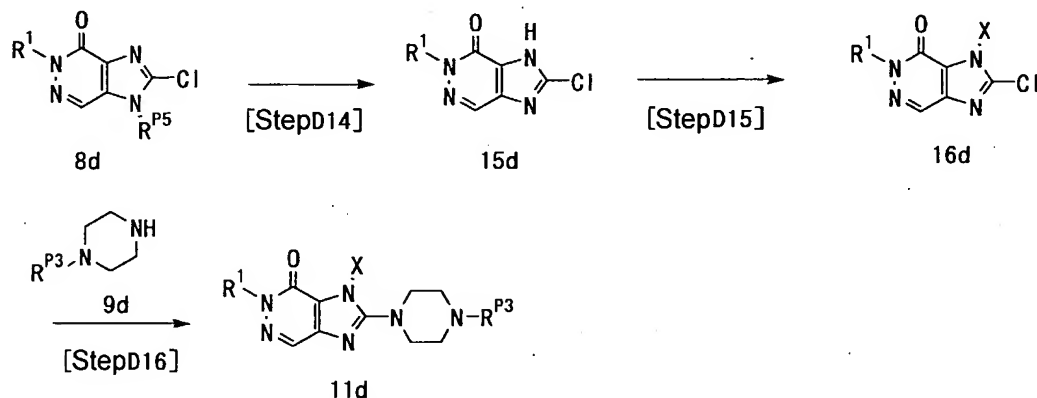
[Step D12]

In this step, compound (13d) is reacted with compound (13d-2) to give compound (14d). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step D1] of production method D.

[Step D13]

In this step,  $R^{P3}$  of compound (14d) is removed to give compound (12d). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

10 An alternative method for producing compound (11d) is described below.



[Step D14]

In this step, compound (8d) is deprotected to give compound (15d).

15 The deprotection can be achieved under standard reaction conditions depending on the type of protecting group. For example, in the case of a *t*-butoxycarbonyl group, the deprotection can be achieved by carrying out the reaction using a base such as sodium hydroxide, potassium carbonate, and ammonia, in tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide, methanol, ethanol, water, or a mixed solvent thereof at a temperature ranging from 0°C to 100°C. When a solvent and a base are added after chlorination in the previous step, the deprotection can be achieved without isolating compound (8d).

[Step D15]

20 In this step, X is introduced into compound (15d) to give compound

(16d). The reaction can be conducted using  $X-U^2$  under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

An alcohol (X-OH) can be introduced using Mitsunobu's reaction. Specifically, compound (16d) can be obtained by reacting an alcohol (X-OH) with an azodicarboxylic acid dialkyl ester and triphenylphosphine in a solvent such as tetrahydrofuran, at a temperature ranging from  $-70^{\circ}\text{C}$  to  $50^{\circ}\text{C}$ .

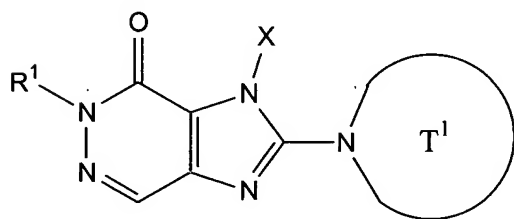
[Step D16]

In this step, compound (16d) is reacted with compound (9d) to give compound (11d).

The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

Production method E

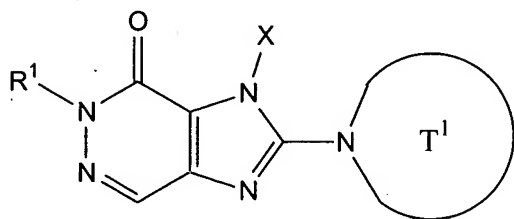
Compound (1e) represented by the formula:



1e

can be obtained by using compound (8b) represented by  $H-T^{1a}$ , instead of compound (6c), in [Step C5] or [Step C15] of production method C described above under the same reaction conditions as used in [Step C5], and then appropriately applying [Step C6] to [Step C21] described above.

Compound (1e) represented by the formula:

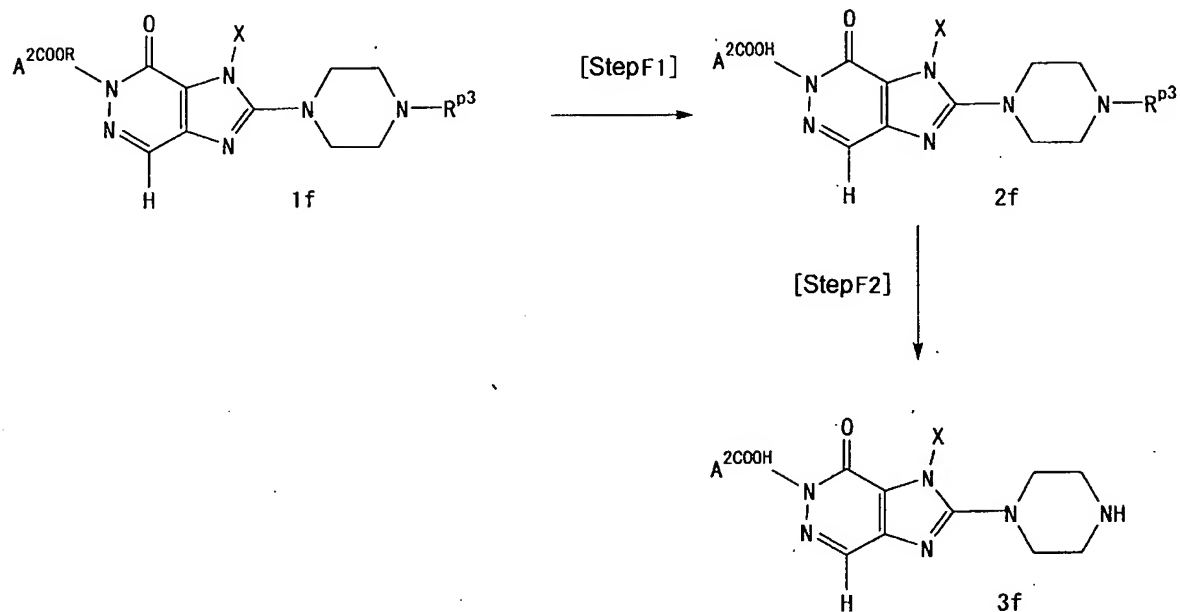


1e

can be obtained by using compound (8b) represented by  $H-T^{1a}$ , instead

of compound (9d) in [Step D8] of production method D described above under the same reaction conditions as used in [Step D8], and then appropriately applying [Step D9] to [Step D13] described above.

Production method F



5

[Step F1]

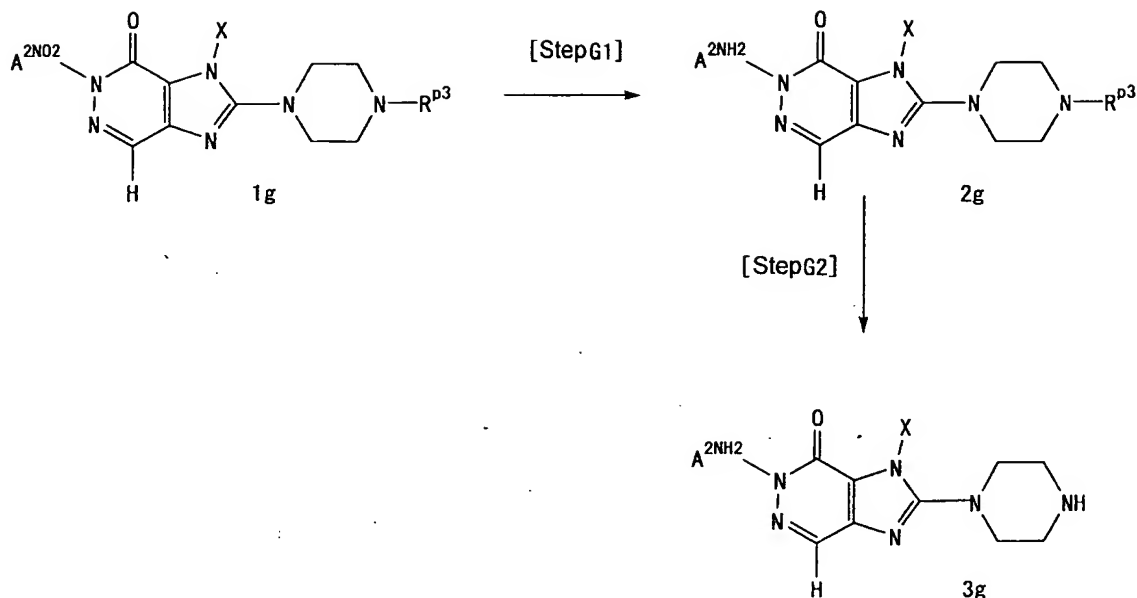
In this step, the ester group of compound (1f) is hydrolyzed to give compound (2f). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step C16] of production method C.

10

[Step F2]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (2f) is removed to give compound (3f). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method G



## [Step G1]

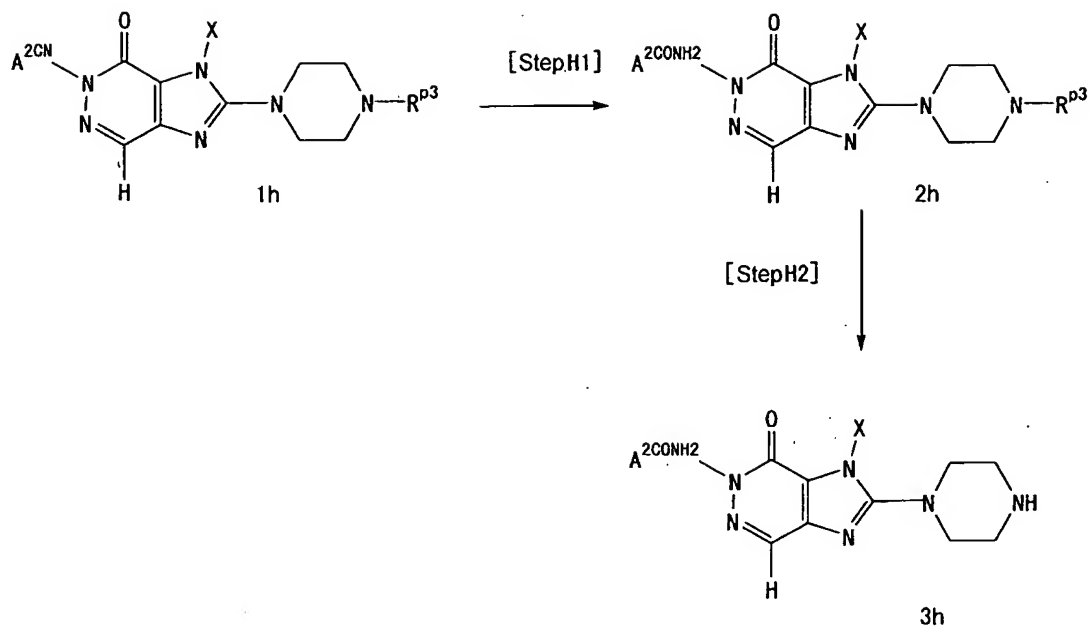
In this step, the nitro group of compound (1g) is reduced to give compound (2g).

5 Solvents for the reaction include methanol, ethanol, tetrahydrofuran, water, or mixtures thereof. Reducing agents includes, iron, tin, and zinc. Catalysts include hydrochloric acid and ammonium salts such as ammonium chloride. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 120°C.

## 10 [Step G2]

In this step, R<sup>p3</sup> of compound (2g) is removed to give compound (3g). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method H



#### [Step H1].

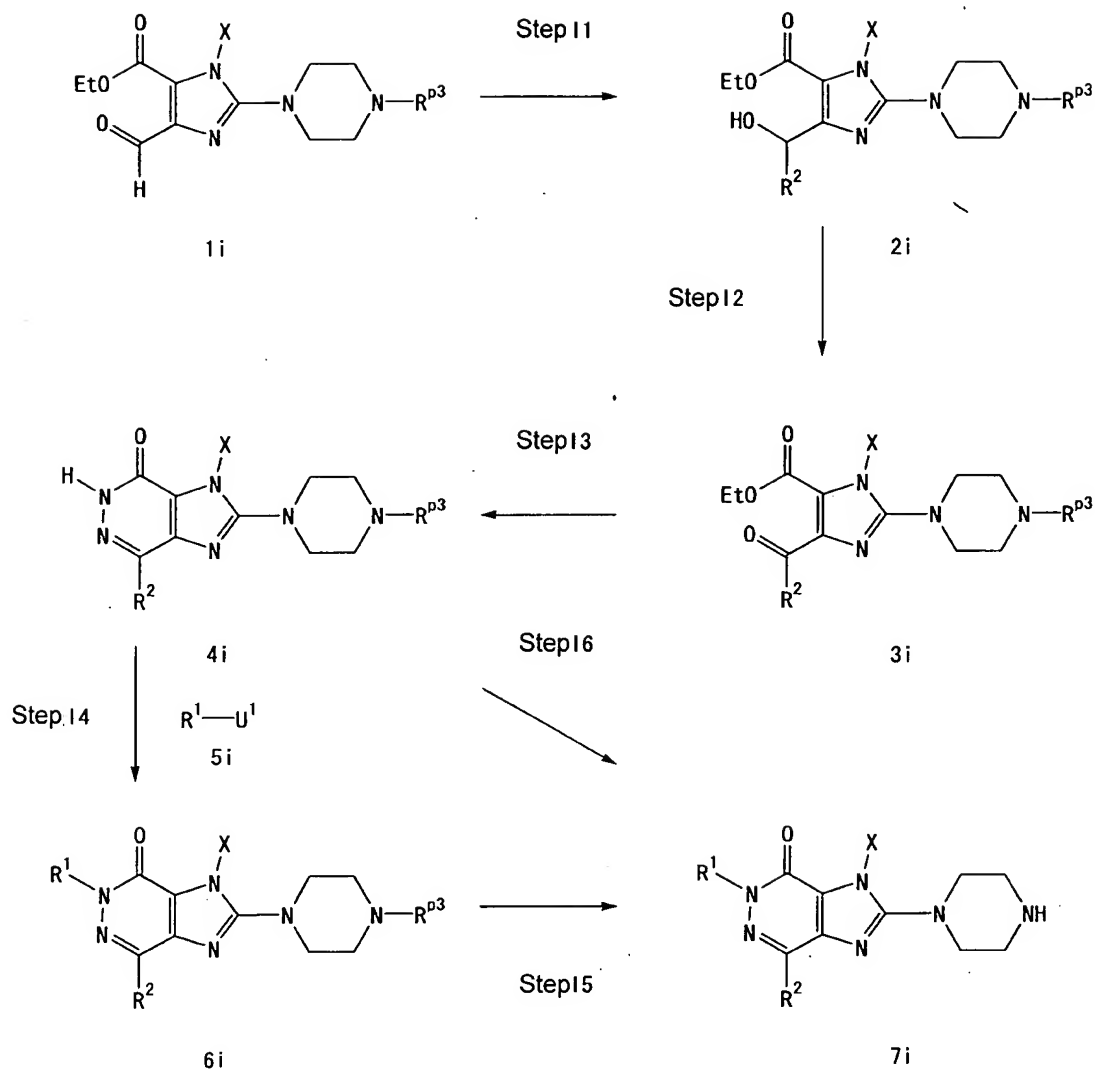
In this step, the nitrile group of compound (1h) is hydrolyzed to give compound (2h).

5        There are no particular limitations on the reaction conditions. For example, the reaction is carried out as follows. Compound (2h) can be obtained by reacting compound (1h) with hydrogen peroxide in the presence of a base at a temperature ranging from -20°C to 50°C. Solvents include methanol, ethanol, tetrahydrofuran, water, or a  
 10   solvent mixture thereof. Bases include ammonia and alkyl amines such as triethylamine.

#### [Step H2]

In this step, R<sup>p3</sup> of compound (2h) is removed to give compound (3h). The reaction can be conducted under the same conditions as used  
 15   in [Step A13] of production method A.

Production method I



## [Step 11]

In this step, compound (1i) is reacted with an alkyl metal agent or an aryl metal agent to give compound (2i).

- 5 There are no particular limitations on the reaction conditions. For example, the reaction is carried out as follows. Compound (1i) may be reacted with an agent such as alkyllithium, aryllithium, alkyl Grignard reagent, or aryl Grignard reagent, in a solvent such as diethyl ether or tetrahydrofuran, at a temperature ranging from -100°C to 100°C.
- 10 Alternatively, the compound may be reacted with alkylzinc or arylzinc in a solvent such as N,N-dimethylformamide or 1-methyl-2-pyrrolidone, at a temperature ranging from 0°C to 50°C.



## [Step I2]

In this step, compound (2i) is oxidized to give compound (3i). A typical reagent that is generally used in the oxidation of an alcohol can be used as the oxidant. Specifically, for example, manganese  
5 dioxide can be used as the oxidant in a solvent such as dichloromethane or chloroform, at a temperature within the range of 20 to 100°C. Alternatively, sulfur trioxide pyridine can be used as the oxidant in a solvent such as dimethyl sulfoxide, at a temperature within the range of 20 to 100°C. Alternatively, Dess-Martin periodinane may be used  
10 in a solvent such as dichloromethane or chloroform, at a temperature within the range of -50 to 50°C.

## [Step I3]

In this step, compound (3i) is reacted with hydrazine to give compound (4i). The reaction can be conducted under the same conditions  
15 as used in [Step C12] of production method C.

## [Step I4]

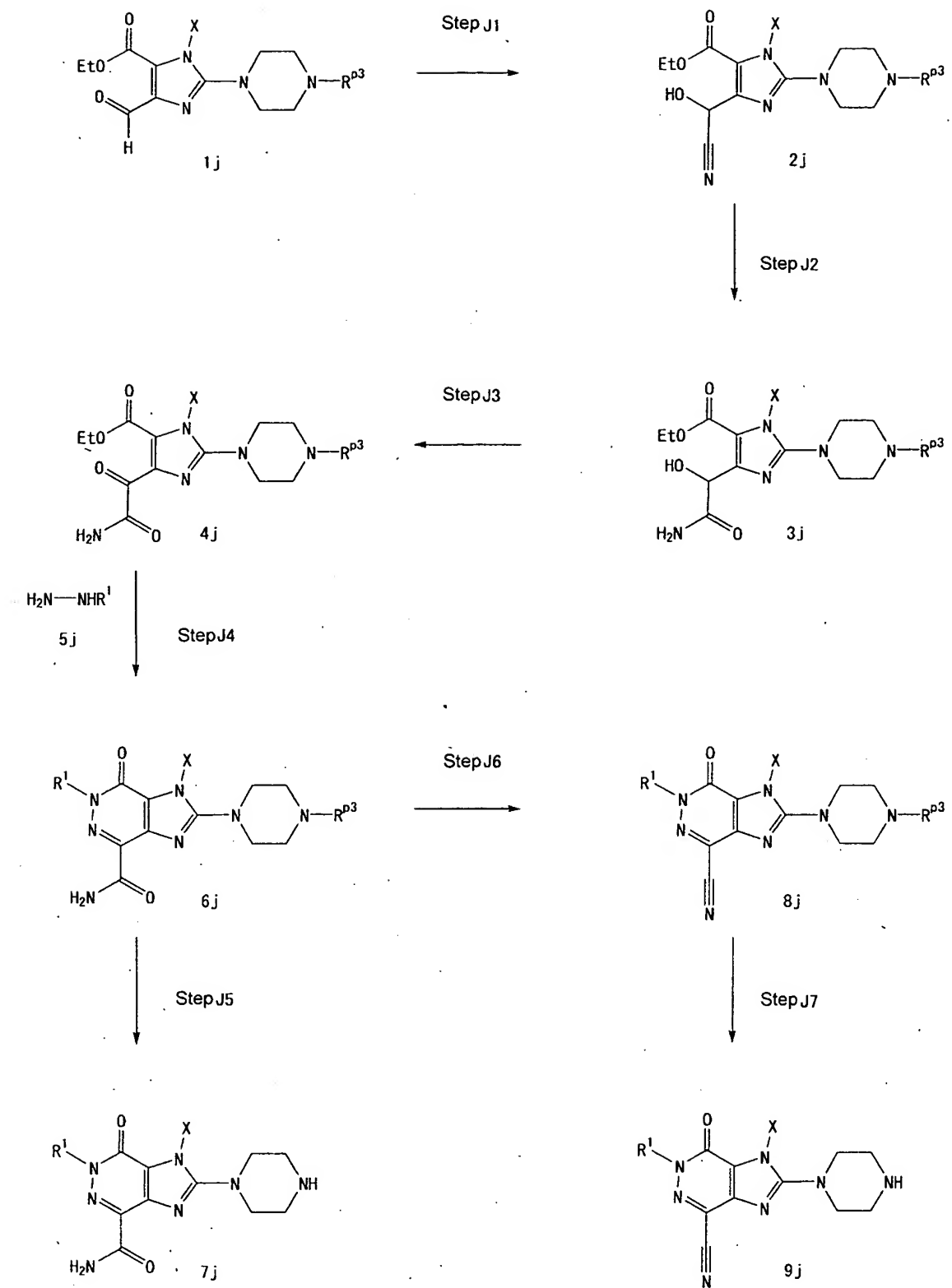
In this step, a substitution reaction is carried out using compound (4i) and compound (5i) to give compound (6i). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A2] of  
20 production method A.

## [Step I5]

In this step,  $R^{P3}$  of compound (6i) is removed to give compound (7i). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

## 25 [Step I6]

In this step,  $R^{P3}$  of compound (4i) is removed to give compound (7i) when  $R^1$  of compound (7i) is H. The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.  
Production method J



[Step J1]

In this step, compound (1j) is reacted with a cyanidation agent in the presence of a catalyst to give compound (2j).

Cyanidation agents include sodium cyanide, and potassium cyanide. Catalysts include acetic acid. Solvents include, for example, acetonitrile. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

[Step J2]

In this step, the nitrile group of compound (2j) is hydrolyzed to give compound (3j). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step H1] of production method H.

[Step J3]

In this step, the hydroxyl group of compound (3j) is oxidized to give compound (4j). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step I2] of production method I.

[Step J4]

In this step, compound (4j) is reacted with compound (5j) to give compound (6j). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step C11] of production method C.

[Step J5]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (6j) is removed to give compound (7j). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

[Step J6]

In this step, the carbamoyl group of compound (6j) is dehydrated in the presence of a base to give compound (8j).

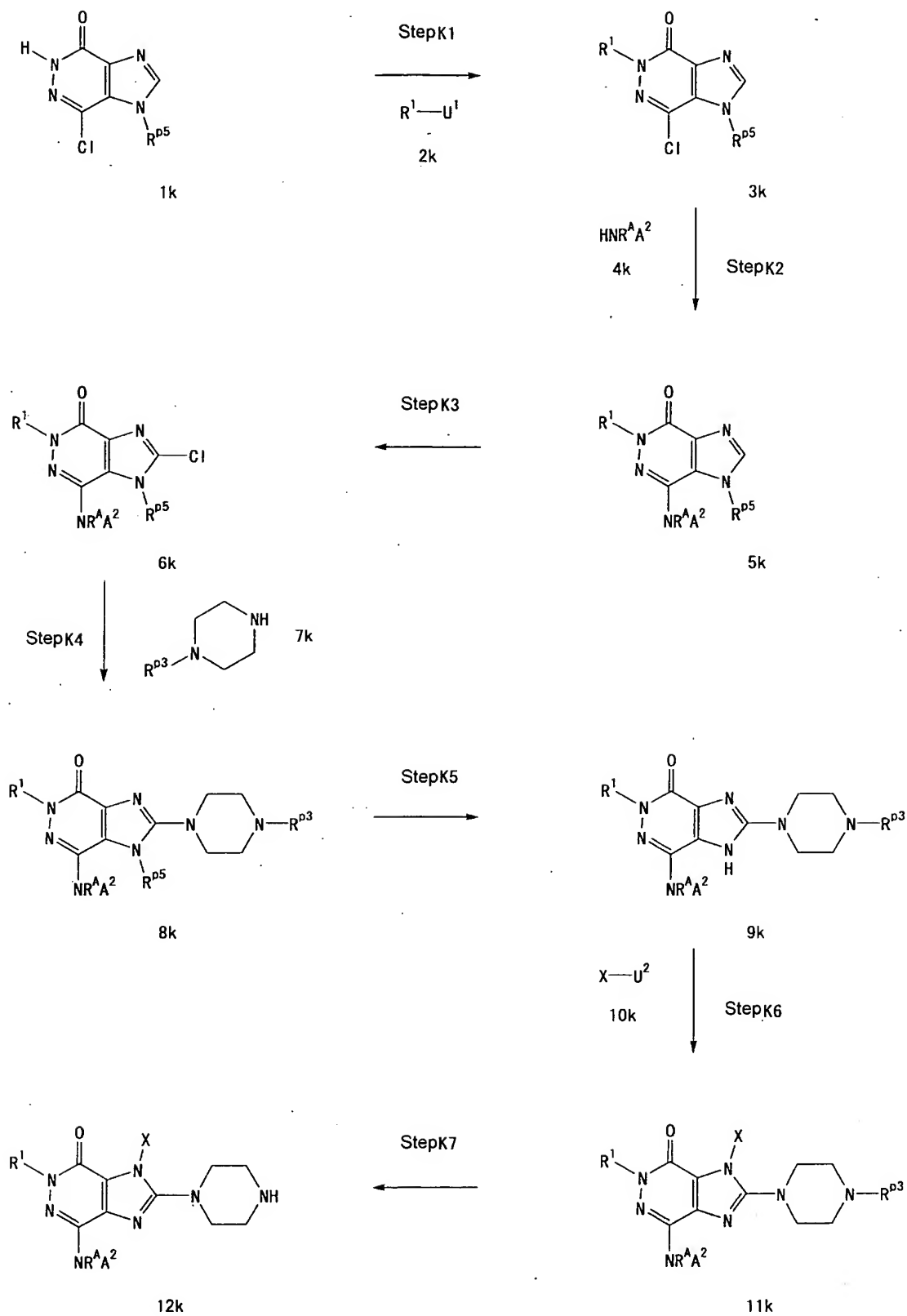
Dehydrating agents include, for example, phosphorus oxychloride. Bases include alkyl amines such as triethylamine. Solvents include dichloromethane, and chloroform. Alternatively, the reaction can be carried out in the absence of solvent. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

[Step J7]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (8j) is removed to give compound (9j). The reaction can be conducted under the same conditions as used

in [Step A13] of production method A.

Production method K



## [Step K1]

In this step, a substitution reaction using compound (1k) and compound (2k) is carried out to give compound (3k). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A2] of production method A.

## [Step K2]

In this step, a substitution reaction using compound (3k) and compound (4k) is carried out to give compound (5k).

Compound (5k) can be obtained, for example, by reacting a mixture of compounds (3k) and (4k) in a solvent such as methanol, ethanol, 1-methyl-2-pyrrolidone, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, or dimethoxyethane, or in the absence of solvent at a temperature ranging from 20°C to 200°C. However, the reaction conditions are not limited thereto.

## [Step K3]

In this step, compound (5k) is chlorinated to give compound (6k). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step D7] of production method D.

## [Step K4]

In this step, compound (6k) is reacted with compound (7k) to give compound (8k). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

## [Step K5]

In this step,  $R^{P5}$  of compound (8k) is removed to give compound (9k).

The deprotection reaction for  $R^{P5}$  can be carried out under standard reaction conditions for removing an -NH-protecting group.

For example, when  $R^{P5}$  is a benzyl group, the reaction can be achieved using a metal such as lithium or sodium in liquid ammonia at a temperature within the range of -78°C to -30°C.

## [Step K6]

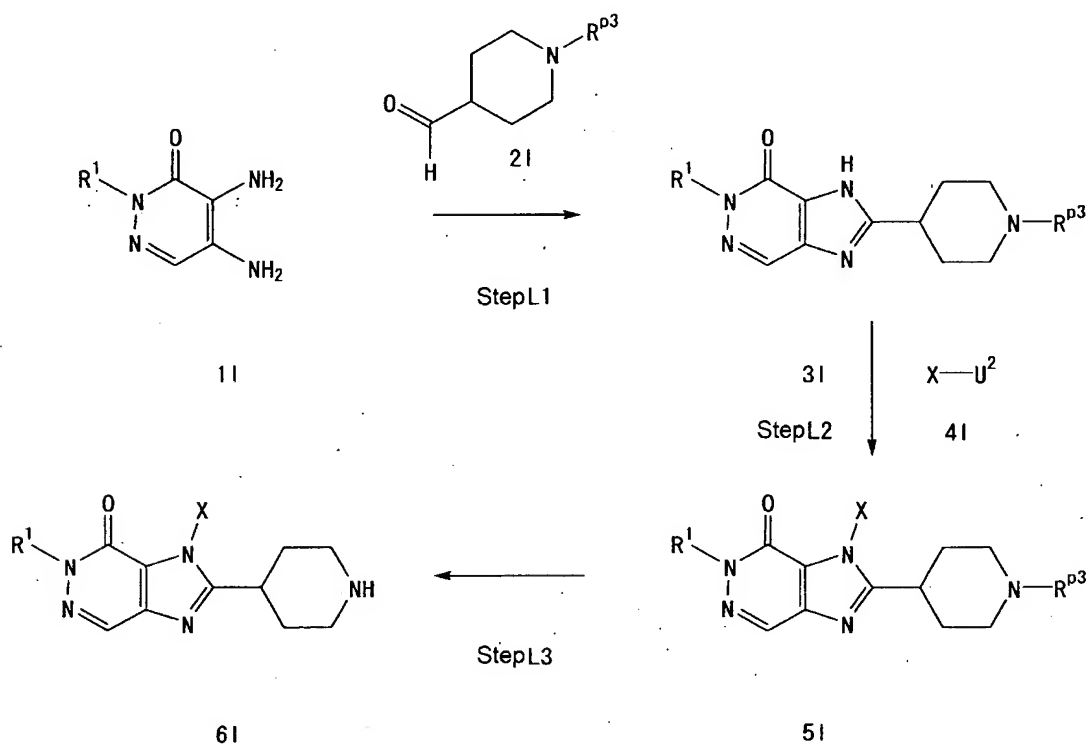
In this step, a substitution reaction using compound (9k) and compound (10k) is carried out to give compound (11k). The reaction

can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

[Step K7]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (11k) is removed to give compound (12k). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method L



[Step L1]

In this step, compound (11) is reacted with compound (21) in the presence of an oxidant to give compound (31).

Oxidants include salts such as iron (III) chloride. Solvents include methanol, ethanol, and water. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 100°C.

When such a reaction results in removal of  $-R^{p3}$ ,  $-NH-$  is re-protected through a protection reaction. Specifically, for example, when  $Pro3$  is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be carried out using a reagent such as di-*t*-butyl dicarbonate, in a solvent such as

dichloromethane, chloroform, N,N-dimethylformamide, or tetrahydrofuran, in the presence of a base such as pyridine, 4-aminopyridine, triethylamine, or N,N-diisopropylethylamine, at a temperature ranging from 0 to 80°C. However, the reaction is not limited thereto.

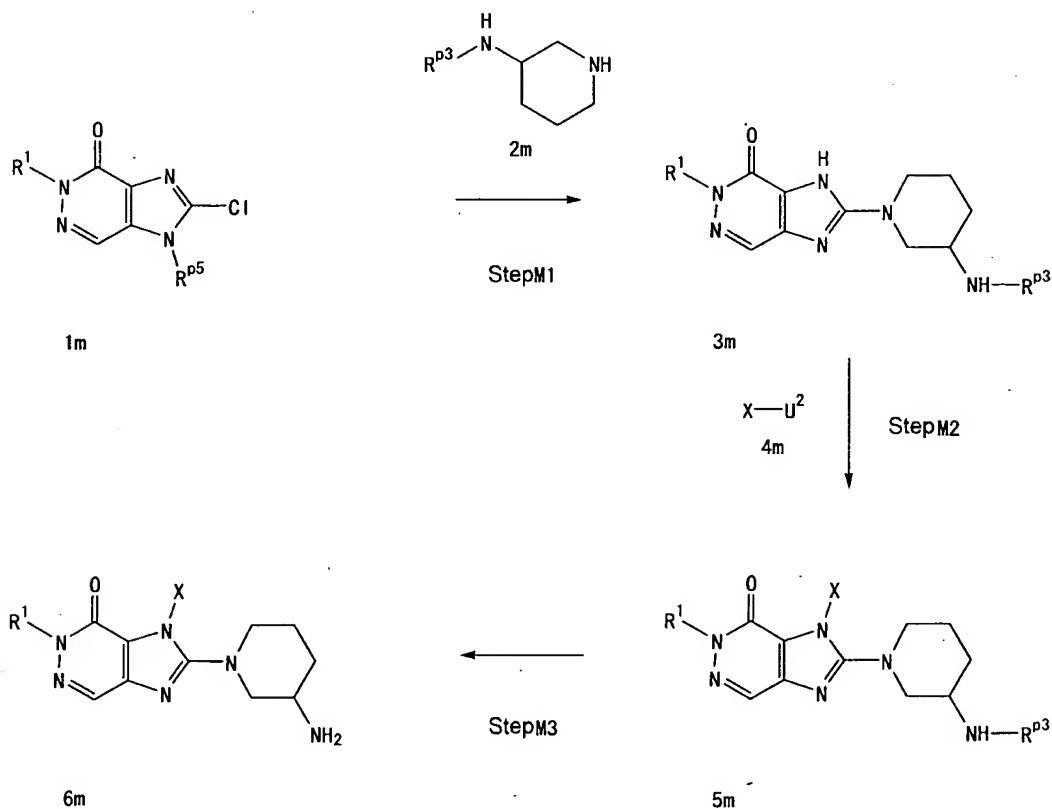
[Step L2]

In this step, compound (31) is reacted with compound (41) to give compound (51). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

[Step L3]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (51) is removed to give compound (61). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method M



[Step M1]



In this step, compound (1m) is reacted with compound (2m) to give compound (3m). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

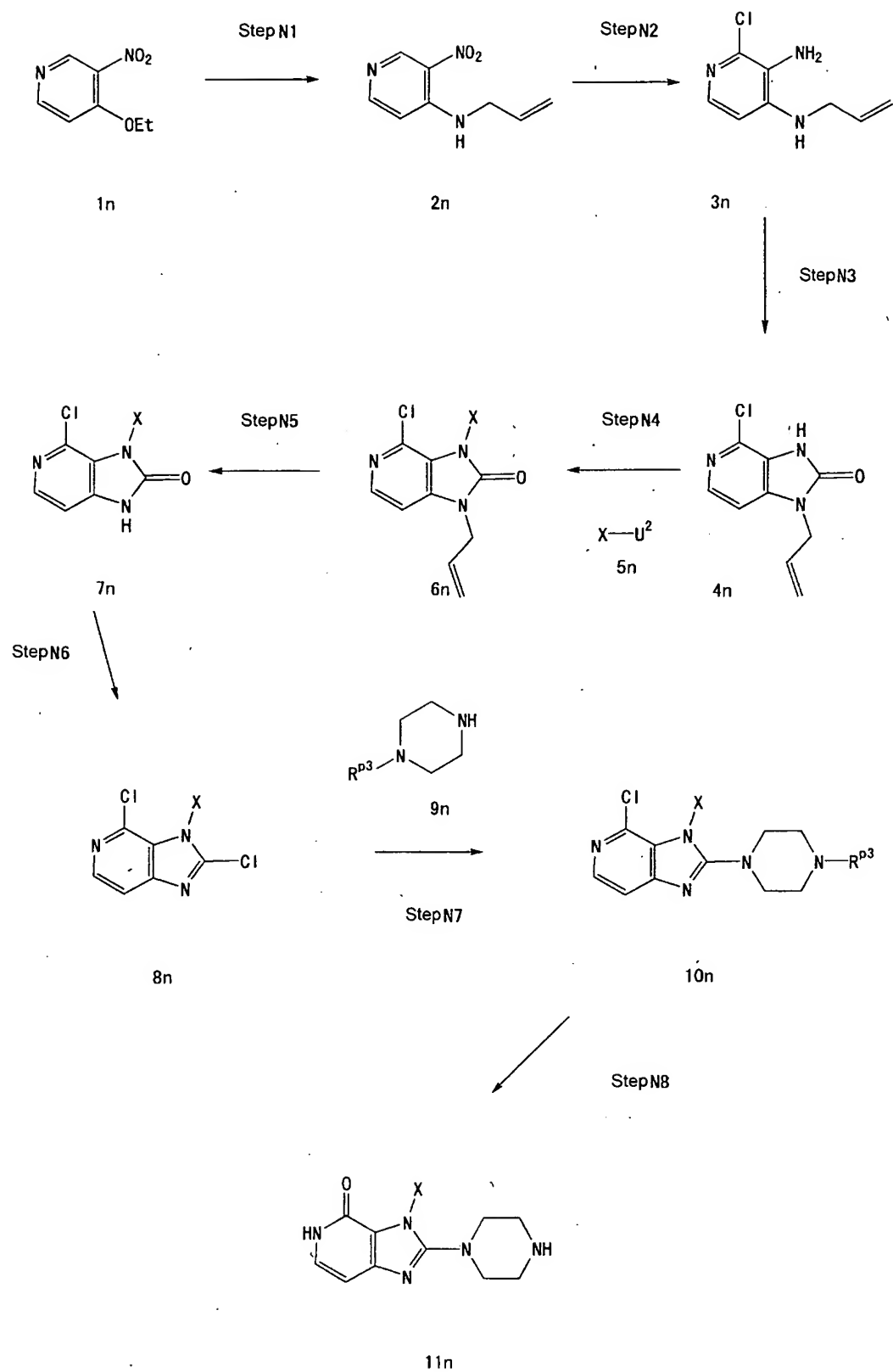
[Step M2]

5        In this step, compound (3m) is reacted with compound (4m) to give compound (5m). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

[Step M3]

10       In this step,  $R^{p3}$  of compound (5m) is removed to give compound (6m). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method N



## [Step N1]

In this step, compound (1n) is reacted with allylamine to give compound (2n).

The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 150°C. Solvents for the reaction include methanol, ethanol, water, and a mixed solvent thereof.

## [Step N2]

In this step, compound (2n) is reduced while being chlorinated to give compound (3n).

Reducing agents include tin salts such as tin chloride. Solvents include concentrated hydrochloric acid. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 150°C.

## [Step N3]

In this step, compound (3n) is reacted with N,N'-disuccinimidyl carbonate to give compound (4n).

The reaction can be achieved using a solvent such as acetonitrile or tetrahydrofuran. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 100°C.

## [Step N4]

In this step, compound (4n) is reacted with compound (5n) to give compound (6n). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A4] of production method A.

## [Step N5]

In this step, the allyl group is removed from compound (6n) to give compound (7n).

Compound (7n) can be obtained, for example, by reacting compound (6n) with osmic acid and sodium periodate in a solvent such as tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, 1,2-dimethoxyethane, or water at a temperature ranging from 20°C to 100°C. However, the reaction conditions are not limited to this example.

## [Step N6]

In this step, compound (7n) is chlorinated to give compound (8n).

There are no particular limitations on the reaction conditions.

The reaction can be conducted under standard reaction conditions to be used for chlorination. Compound (8n) can be obtained, for example, by using a reagent such as phosphorus pentachloride in a solvent such as phosphorus oxychloride, at a temperature of 0 to 150°C.

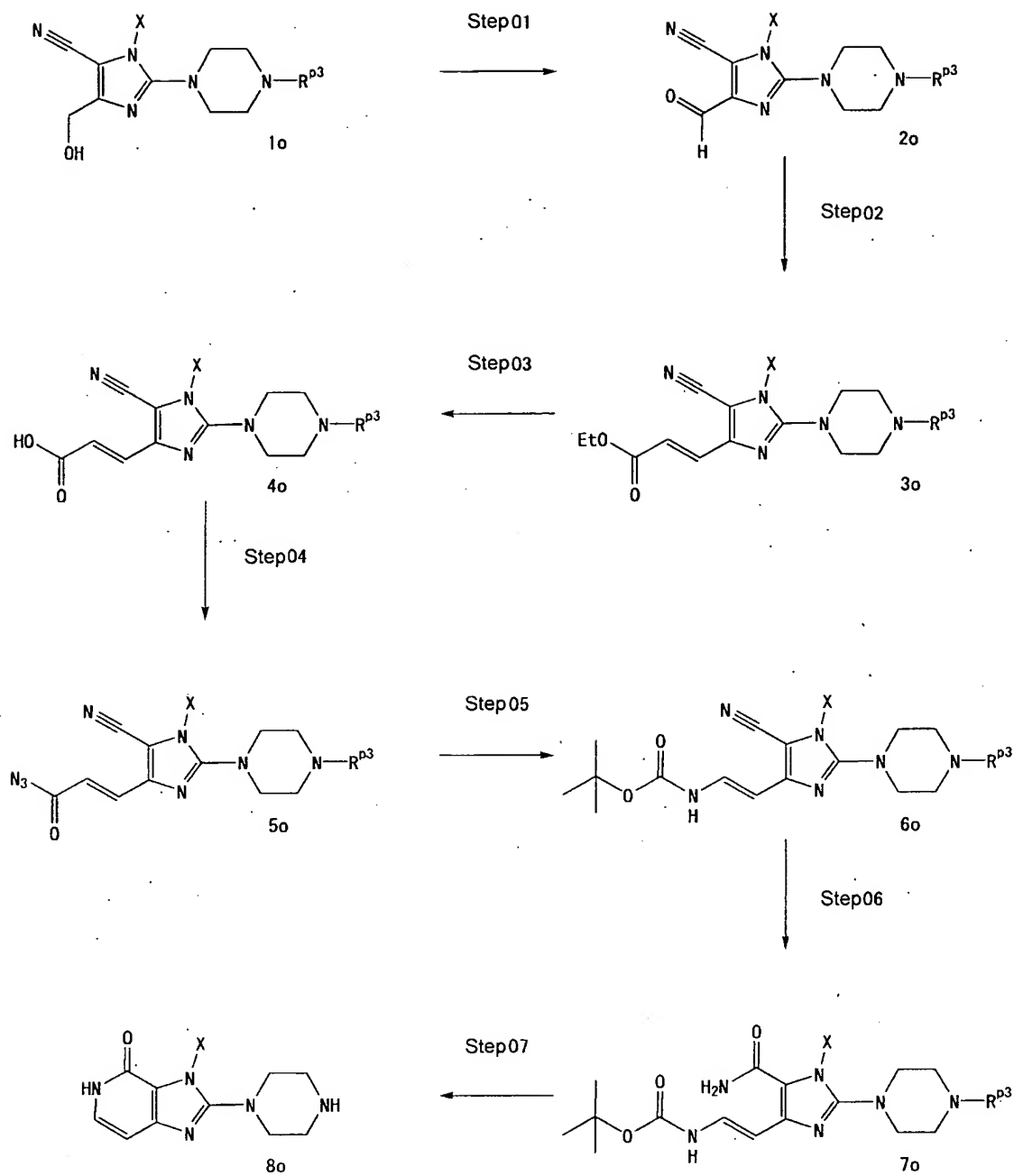
5 [Step N7]

In this step, compound (8n) is reacted with compound (9n) to give compound (10n). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A6] of production method A.

[Step N8]

10 In this step,  $R^{p3}$  of compound (10n) is removed to give compound (11n). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

Production method O



## [Step O1]

In this step, the hydroxyl group of compound (1o) is oxidized to give compound (2o). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step I2] of production method I.

## [Step O2]

In this step, compound (2o) is reacted with ethyl

diethylphosphonoacetate in the presence of a base to give compound (3o).

Bases include sodium hydride and lithium diisopropylamide. Solvents include, for example, tetrahydrofuran and N,N-diformamide. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

5 [Step 03]

In this step, the ester of compound (3o) is hydrolyzed to give compound (4o). The reaction can be conducted under the same condition as used in [Step C16] of production method C.

[Step 04]

10 In this step, compound (4o) is reacted with diphenylphosphoryl azide in the presence of a base to give compound (5o).

Solvents for the reaction include toluene, *t*-butanol, tetrahydrofuran, and dichloromethane. Bases include tertiary amines such as triethylamine and diisopropylethylamine. The reaction can be  
15 conducted at a temperature ranging from -50°C to 50°C.

[Step 05]

In this step, compound (5o) is rearranged to give compound (6o).

The reaction can be achieved in *t*-butanol at a temperature ranging from 50°C to 100°C.

20 [Step 06]

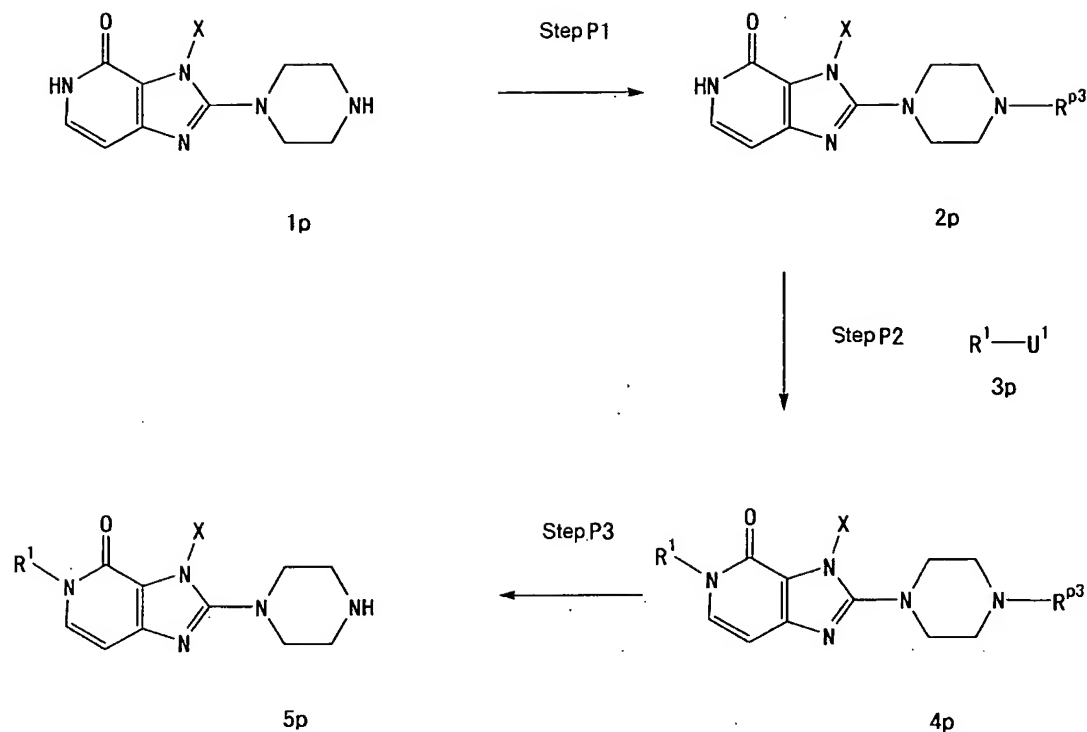
In this step, the nitrile group of compound (6o) is hydrolyzed to give compound (7o). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step H1] of production method H.

[Step 07]

25 In this step, compound (7o) is reacted with an acid to give compound (8o).

Acids include hydrochloric acid, sulfuric acid, and trifluoroacetic acid. Solvents include methanol, ethanol, 1,4-dioxane, water, and mixtures thereof. The reaction can be  
30 conducted at a temperature ranging from 0°C to 50°C.

Production method P



## [Step P1]

In this step, compound (1p) is protected to give compound (2p).

A typical NH group-protecting reagent that is generally used in protecting NH groups can be used as an NH group-protecting reagent. For example, when  $R^{p3}$  is a *t*-butoxycarbonyl group, the reaction can be achieved at a temperature ranging from 0 to 80°C using a reagent such as di-*t*-butyl dicarbonate, in a solvent such as dichloromethane, chloroform, *N,N*-dimethylformamide, and tetrahydrofuran, in the presence of a base such as pyridine, 4-aminopyridine, triethylamine, and *N,N*-diisopropylethylamine.

## [Step P2]

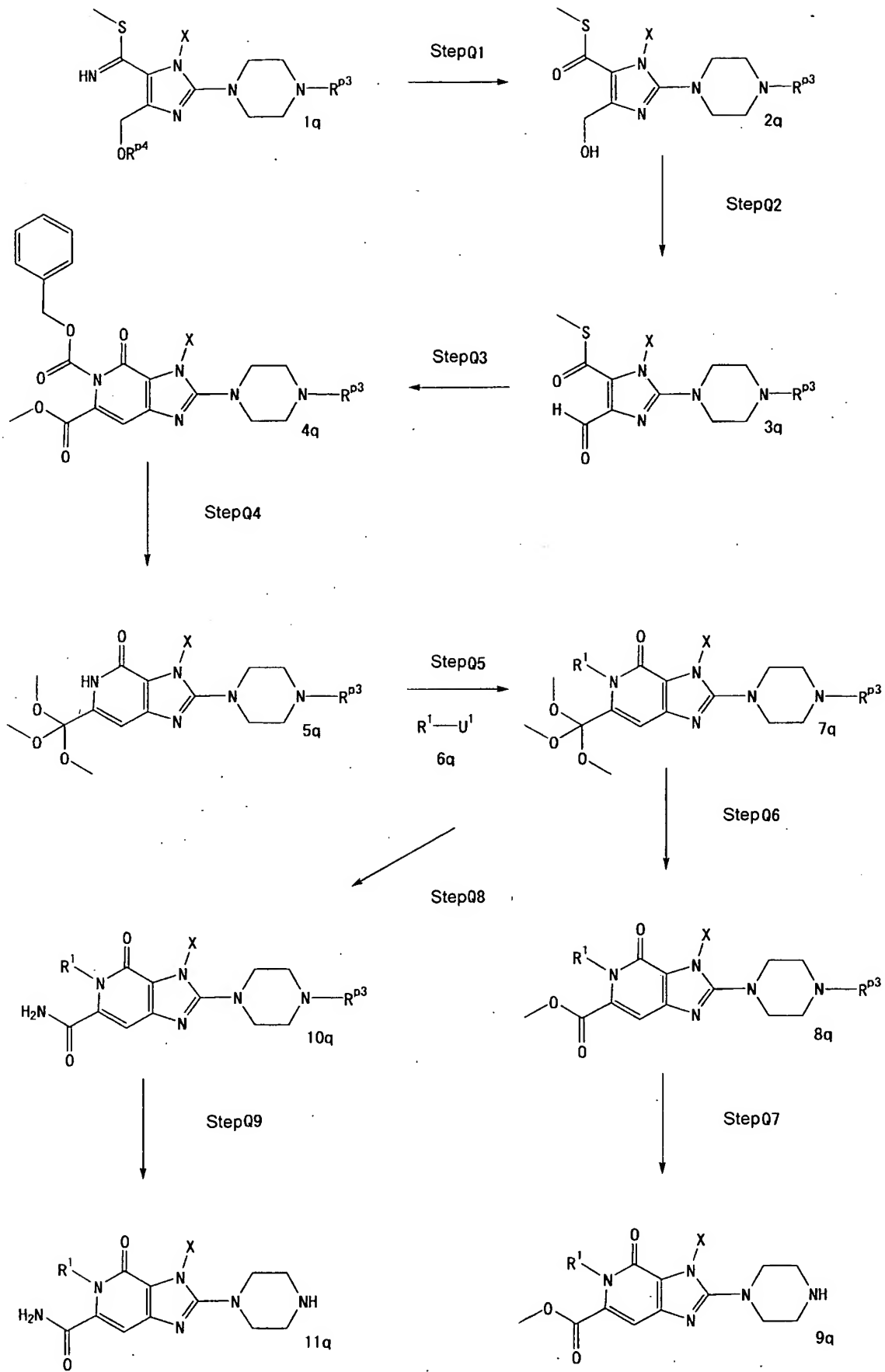
In this step, compound (2p) is reacted with compound (3p) to give compound (4p). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A2] of production method A.

## [Step P3]

In this step,  $R^{p3}$  of compound (4p) is removed to give compound (5p). The reaction can be conducted under the same conditions as used

in [Step A13] of production method A.  
Production method Q





## [Step Q1]

In this step, compound (1q) is hydrolyzed to give compound (2q).

Reaction solvents include tetrahydrofuran, methanol, and ethanol. Acids include inorganic acids such as hydrochloric acid and sulfuric acid. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

## [Step Q2]

In this step, the hydroxyl group of compound (2q) is oxidized to give compound (3q). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step I2] of production method I.

## [Step Q3]

In this step, compound (3q) is reacted with methyl benzyloxycarbonylamino(dimethoxyphosphoryl)acetate in the presence of a base to give compound (4q).

Bases include sodium hydride, potassium *t*-butoxide, and 8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene. Solvents include dichloromethane, tetrahydrofuran, and *N,N*-dimethylformamide. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 100°C.

## [Step Q4]

In this step, compound (4q) is reacted with sodium methoxide to give compound (5q).

Methanol can be used as solvent. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 0°C to 80°C.

## [Step Q5]

In this step, compound (5q) is reacted with compound (6q) to give compound (7q). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A2] of production method A.

## [Step Q6]

In this step, compound (7q) is reacted with an acid to give compound (8q). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step O7] of production method O.

## [Step Q7]

In this step, R<sup>p3</sup> of compound (8q) is removed to give compound

(9q). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

[Step Q8]

In this step, compound (7q) is reacted with ammonia to give  
5 compound (10q).

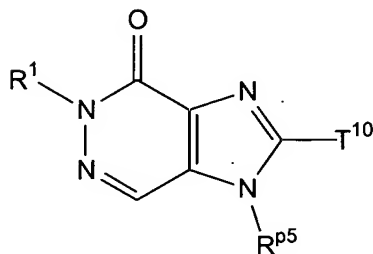
Reaction solvents include methanol, ethanol, and water. The reaction can be conducted at a temperature ranging from 20°C to 150°C.

[Step Q9]

In this step, R<sup>p3</sup> of compound (10q) is removed to give compound  
10 (11q). The reaction can be conducted under the same conditions as used in [Step A13] of production method A.

The compounds indicated below, salts thereof, or hydrates thereof, are exceedingly useful as intermediates in the synthesis of compound (I) of the present invention.

15 Compounds, or salts thereof, or hydrates thereof, represented by the formula:

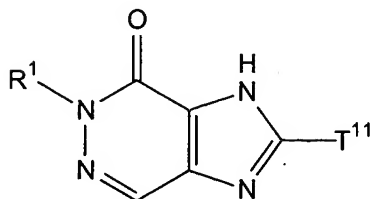


[where R¹ is defined as in [1] above;

Rᵖ⁵ represents a *t*-butoxycarbonyloxy group, a trityl group, or a group  
20 represented by the formula -SO₂NH₂;

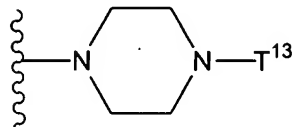
T¹⁰ represents a halogen atom or a hydrogen atom];

Compounds, or salts thereof, or hydrates thereof, represented  
by the formula:



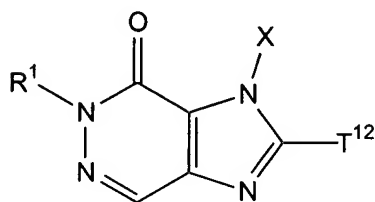
[where  $R^1$  is defined as in [1] above;

$T^{11}$  represents a halogen atom or a group represented by the formula:



$T^{13}$  represents a *t*-butoxycarbonyl group, a benzyloxycarbonyl group, or a formyl group];

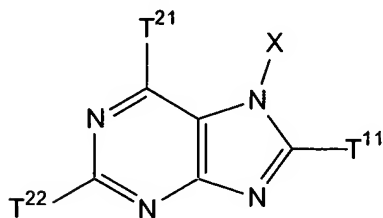
Compounds, or salts thereof, or hydrates thereof, represented by the formula:



[where  $R^1$  and  $X$  are defined as in [1] above;

$T^{12}$  represents a halogen atom];

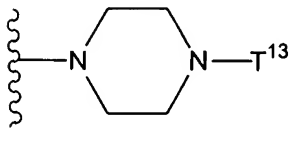
Compounds, or salts thereof, or hydrates thereof, represented by the formula:



[where  $X$  is defined as in [1] above, but excluding the case where  $X$  is a benzyl group;

$T^{21}$  and  $T^{22}$  each independently represent a halogen atom;

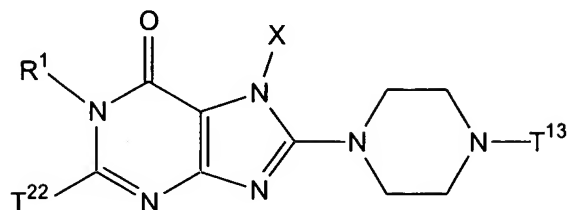
$T^{11}$  represents a halogen atom or a group represented by the formula:



$T^{13}$  represents a *t*-butoxycarbonyl group, a benzyloxycarbonyl group, or

a formyl group];

Compounds, or salts thereof, or hydrates thereof, represented by the formula:



5 [where X and R¹ are defined as in [1] above;

T²² represents a halogen atom;

T¹³ represents a *t*-butoxycarbonyl group, a benzyloxycarbonyl group, or a formyl group].

10 The methods indicated above are representative methods for producing compound (I) of the present invention. The starting compounds and various reagents to be used in the methods for producing compounds of the present invention may be salts or hydrates, or solvates depending on the type of starting materials, solvents to be used, or  
15 such, and are not limited as long as they do not inhibit the reactions. The type of solvents to be used depends on the types of starting compounds, reagents to be used, or such, and is not limited as long as it does not inhibit the reactions and dissolves starting materials to some extent. When compound (I) of the present invention is obtained in a  
20 free form, such a compound can be converted to a salt or a hydrate, which is a possible form of compound (I) described above, according to a conventional method.

When compound (I) of the present invention is obtained as a salt or a hydrate, such a product can be converted to a free form of compound  
25 (I) described above according to a conventional method.

In addition, various isomers of compound (I) of the present invention (for example, geometric isomers, enantiomers on the basis of asymmetric carbon, rotamers, stereoisomers, and tautomers) can be purified and isolated by typical isolation means, for example,

including recrystallization, diastereomer salt method, enzyme-based separation, and various chromatographic methods (for example, thin layer chromatography, column chromatography, and gas chromatography).

Compounds of the present invention, salts thereof, or hydrates thereof, can be formulated into tablets, powders, particles, granules, coated tablets, capsules, syrups, troches, inhalants, suppositories, injections, ointments, eye ointments, eye drops, nasal drops, ear drops, epithem, lotions, etc. by conventional methods. Such formulation can be achieved by using typical diluting agents, binders, lubricants, colorants, flavoring agents, and if required, stabilizers, emulsifiers, absorbefaciants, surfactants, pH modulators, preservatives, antioxidants, etc., and materials commonly used as ingredients of pharmaceutical preparations according to conventional methods. For example, an oral preparation can be produced by combining a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof with a diluting agent, and if required, a binder, a disintegrating agent, a lubricant, a colorant, a flavoring agent, or such, and formulating the mixture into powders, particles, granules, tablets, coated tablets, capsules, or the like according to conventional methods. Examples of the materials include, for example, animal and vegetable oils such as soya bean oil, beef tallow, and synthetic glyceride; hydrocarbons such as liquid paraffin, squalane, and solid paraffin; ester oils such as octyldodecyl myristate and isopropyl myristate; higher alcohols such as cetostearyl alcohol and behenyl alcohol; silicon resins; silicone oils; surfactants such as polyoxyethylene fatty acid ester, sorbitan fatty acid ester, glycerol fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, and polyoxyethylene polyoxypropylene block co-polymer; water-soluble polymers such as hydroxyethyl cellulose, poly-acrylic acid, carboxyvinyl polymer, polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, and methyl cellulose; lower alcohols such as ethanol and isopropanol; polyhydric alcohols such as glycerol, propylene glycol, dipropylene glycol, and sorbitol; sugars such as glucose and sucrose; inorganic

powder such as anhydrous silicic acid, magnesium aluminum silicate, and aluminum silicate; and pure water. Diluting agents include, for example, lactose, corn starch, white sugar, glucose, mannitol, sorbitol, crystal cellulose, and silicon dioxide. Binders include, for example, 5 polyvinyl alcohol, polyvinyl ether, methyl cellulose, ethyl cellulose, gum arabic, tragacanth, gelatin, shellac, hydroxypropyl methyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, polypropylene glycol-polyoxyethylene block co-polymer, and meglumine. Disintegrating agents include, for example, starch, agar, gelatin 10 powder, crystalline cellulose, calcium carbonate, sodium bicarbonate, calcium citrate, dextrin, pectin, and calcium carboxymethyl cellulose. Lubricants include, for example, magnesium stearate, talc, polyethylene glycol, silica, and hydrogenated vegetable oil. Colorants include those pharmaceutically acceptable. Flavoring 15 agents include cocoa powder, peppermint camphor, aromatic powder, peppermint oil, Borneo camphor, and cinnamon powder. Tablets and granules may be coated with sugar, or if required, other appropriate coatings can be made. Solution, such as syrups or injectable preparations, to be administered can be formulated by combining a 20 compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof with a pH modulator, a solubilizing agent, an isotonicizing agent, or such, and if required, with an auxiliary solubilizing agent, a stabilizer, or the like, according to conventional methods. Methods for producing an external preparation are not limited and such 25 preparations can be produced by conventional methods. Specifically, various materials typically used for producing pharmaceuticals, quasi drugs, cosmetics, and such can be used as base materials for the external formulation. Specifically, base materials to be used include, for example, animal and vegetable oils, mineral oils, ester oil, wax, higher 30 alcohols, fatty acids, silicone oil, surfactants, phospholipids, alcohols, polyhydric alcohols, water-soluble polymers, clay minerals, and pure water. Furthermore, external preparations of the present invention can contain, as required, pH modulators, antioxidants,

chelating agents, antibacterial/ antifungal agents, coloring matters, odoriferous substances, etc. But this does not limit the type of base materials that are to be used in an external preparation of the present invention. If required, the preparation may contain differentiation  
5 inducers, blood flow improving agents, antimicrobial agents, antiphlogistics, cell activators, vitamins, amino acids, humectants, keratolytic agents, etc. The amount of base materials listed above is adjusted within a concentration range used for producing typical external preparations.

10 When a compound of the present invention, or a salt thereof, or a hydrate thereof is administered, the forms of a compound are not limited and a compound can be given orally or parenterally by a conventional method. For example, a compound can be administered as a dosage form such as tablets, powders, granules, capsules, syrups,  
15 troches, inhalants, suppositories, injections, ointments, eye ointments, eye drops, nasal drops, ear drops, epithems, and lotions. The dose of a pharmaceutical of the present invention can be selected appropriately based on symptom severity, age, sex, weight, forms of compounds, type of salts, specific type of diseases, etc.

20 The dose varies depending on the patient's disease, symptom severity, age and sex, drug susceptibility, etc. A pharmaceutical agent of this invention is administered once or several times at a dose of approx. 0.03 to approx. 1000 mg/adult/day, preferably 0.1 to 500 mg/adult/day, more preferably 0.1 to 100 mg/adult/day. An injection  
25 can be given at a dose of approx. 1 to approx. 3000 µg/kg, preferably approx. 3 to approx. 1000 µg/kg.

Compounds of the present invention can be produced, for example, by the methods described in Examples below. However, the compounds of the present invention are under no circumstances to be construed  
30 as being limited to specific examples described below.

[Production Example]

Production Example 1



t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazin-1-carboxylate

(a) t-Butyl5 5-methyl-4-oxo-4,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 1.0 g of 5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one, 16 mg of 4-dimethylaminopyridine, 1.6 g of di-t-butyl dicarbonate, and 5 ml of tetrahydrofuran was stirred at room temperature overnight. Then, a  
10 0.5-ml tetrahydrofuran solution containing 300 mg of di-t-butyl dicarbonate was added to the solution, and the resulting mixture was stirred at room temperature for three hours. 5 ml of t-butyl methyl ether was added to the reaction mixture, and the mixture was cooled with ice. The resulting crystals were collected by filtration to give  
15 1.63 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.72 (s, 9H) 3.93 (s, 3H) 8.38 (s, 1H) 8.54 (s, 1H)

(b) 2-Chloro-5-methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

8.4 ml of lithium hexamethyldisilazide (1.0 M tetrahydrofuran  
20 solution) was added dropwise over one hour to a 300-ml tetrahydrofuran solution containing 1.68 g of t-butyl 5-methyl-4-oxo-4,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-1-carboxylate and 4.15 g of hexachloroethane under a nitrogen atmosphere at 0°C. The resulting mixture was stirred for 30 minutes. 2N ammonia water was  
25 added to the solution, and the mixture was stirred for three hours. Then, the reaction solution was concentrated to 50 ml, and washed with 20 ml of t-butyl methyl ether. The solution was acidified with concentrated hydrochloric acid. The resulting precipitate was  
30 collected by filtration, and washed successively with 10 ml of water and 10 ml of t-butyl methyl ether. Thus, 1.03 g of the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 3.72 (s, 3H) 8.33 (s, 1H)

(c)

3-(2-Butynyl)-2-chloro-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

7.72 g of 2-chloro-5 methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]-  
 5 pyridazin-4-one was suspended in 400 ml of tetrahydrofuran under a  
 nitrogen atmosphere, and 14.22 g of triphenylphosphine and 3.85 g of  
 2-butyn-1-ol were added thereto. The resulting mixture was cooled to  
 0°C. A 100-ml tetrahydrofuran solution containing 12.55 g of  
 10 azodicarboxylic acid di-t-butyl ester was added dropwise, and the  
 reaction mixture was stirred for three hours. The reaction mixture  
 was concentrated under reduced pressure. 50 ml of dichloromethane and  
 50 ml of trifluoroacetic acid were added to the residue, and the mixture  
 was stirred for 15 hours. The reaction mixture was concentrated under  
 reduced pressure. The resulting residue was dissolved in 400 ml of  
 15 ethyl acetate, and washed with a 200 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide  
 solution. The aqueous layer was extracted with 100 ml of ethyl acetate.  
 The organic layers were combined together, dried over magnesium sulfate,  
 and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was  
 purified by silica gel column chromatography. Thus, 8.78 g of the title  
 20 compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl  
 acetate (4:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J= 2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19  
 (s, 1H)

25 (d) t-Butyl4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

5 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone was added to a mixture consisting  
 of 1.183 g of 3-(2-butynyl)-2-chloro-5-methyl-3,5-dihydroimidazo  
 30 [4,5-d]pyridazin-4-one, 0.829 g of potassium carbonate, and 1.395 g  
 of t-butyl piperazine-1-carboxylate under a nitrogen atmosphere. The  
 resulting mixture was heated at 130°C for 6 hours. The reaction mixture  
 was cooled, and 50 ml of water was added thereto. Then, the mixture

was extracted with 100 ml of ethyl acetate. The organic layer was washed twice with 50 ml of water and then with 50 ml of an aqueous solution saturated with sodium chloride. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.916 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:4).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

#### Production Example 2

##### t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

##### (a) 7-(2-Butynyl)-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

55.3 ml of 1-bromo-2-butyne and 84.9 g of anhydrous potassium carbonate were added to a mixture of 100 g of 3-methyl xanthine [CAS No. 1076-22-8] and 1000 ml of N,N-dimethylformamide. The resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. 1000 ml of water was added to the reaction solution, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The resulting white precipitate was collected by filtration. The white solid was washed with water and then t-butyl methyl ether. Thus, 112 g of the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.2Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 11.16 (br.s, 1H)

##### (b) 7-(2-Butynyl)-8-chloro-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

112 g of 7-(2-butynyl)-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione was dissolved in 2200 ml of N,N-dimethylformamide, and 75.3 g of N-chlorosuccinimide was added thereto. The resulting mixture was stirred at room temperature for five hours. 2200 ml of water was added to the reaction solution, and the mixture was stirred at room temperature

for 1.5 hour. The white precipitate was collected by filtration, and the white solid was washed with water and, with t-butyl methyl ether. Thus, 117 g of the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

5        δ 1.78 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.0Hz, 2H) 11.34 (br.s, 1H)

(c) 7-(2-Butynyl)-2,6,8-trichloro-7H-purine

A mixture of 2.52 g of 7-(2-butynyl)-8-chloro-3-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione and 100 ml of phosphorus oxychloride was stirred at 120°C for 14 hours. After the reaction mixture had been cooled, 4.15 g of phosphorus pentachloride was added to the solution. The resulting mixture was stirred at 120°C for 24 hours. After the reaction solution had been cooled to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in tetrahydrofuran. The solution was poured into a saturated sodium bicarbonate solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The resulting organic layer was washed with water, then saturated brine, and was then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (ethyl acetate: hexane = 1:3) to give 2.40 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H)

(d) t-Butyl

25    4-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture of 2.4 g of 7-(2-butynyl)-2,6,8-trichloro-7H-purine, 1.46 g of sodium bicarbonate, 2.43 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate, and 45 ml of acetonitrile was stirred at room temperature for 2 hours and 20 minutes. Then, 0.73 g of sodium bicarbonate and 1.21 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate were added, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate-water, and the organic layer was washed with 1N hydrochloric acid, dried over anhydrous

magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was triturated with diethyl ether. The crystals were collected by filtration, and washed with diethyl ether. Thus, 3.0 g of the title compound was obtained as a white solid.

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.42 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.48-3.55 (m, 4H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.89 (q,  $J=2\text{Hz}$ , 2H)

[Example]

10 Example 1

Ethyl

[7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]acetate trifluoroacetate

(a) [7-Benzyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl

15 2,2-dimethylpropionate

8.66 g of 7-benzylxanthine was dissolved in 300 ml of N,N-dimethylformamide, and 1.57 g of sodium hydride and 7.7 ml of chloromethyl pivalate were added thereto. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and washed with water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 2.66 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H) 8.18 (s, 1H).

(b)

30 [7-Benzyl-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl  
2,2-dimethylpropionate

2.66 g of

[7-benzyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl

2,2-dimethylpropionate was dissolved in 30 ml of N,N-dimethylformamide, and 1.6 g of potassium carbonate and 1 ml of methyl iodide were added thereto. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and washed with water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with toluene. Thus, 2.16 g of the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

10        δ 1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H) 7.57 (s, 1H).

(c) [1-Methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate

2.349 g of

15        [7-benzyl-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate was dissolved in 100 ml of acetic acid, and 1 g of 10% palladium carbon was added thereto. The mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered and concentrated to give 1.871 g of the  
20        title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H).

(d)

25        [7-(2-Chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate

1.60 g of

[1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate, 1.83 g of 2-chlorophenylboronic acid, and 1.5 g of copper (II) acetate were suspended in 30 ml of N,N-dimethylformamide, and 3 ml of pyridine was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 3 days. The reaction mixture was filtered through a short column filled with silica gel, and the filtrate was diluted with ethyl acetate. The organic layer was washed with 1N hydrochloric  
30

acid, water, and saturated saline, and dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated. The residue was suspended in ether, and the suspension was filtered. The filtrate was purified by silica gel column chromatography. Thus, 724 mg of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2).

(e) t-Butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

e

724 mg of

[7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate was suspended in 15 ml of N,N-dimethylformamide, and 760 mg of N-chlorosuccinimide was added thereto. The reaction solution was stirred overnight, and then diluted with ethyl acetate. The solution was washed with water and 1N hydrochloric acid, and dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated. Thus, 764 mg of [8-chloro-7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate was obtained. This compound was mixed with 4 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate. The mixture was heated at 150°C, and stirred for three hours. Ethyl acetate and water were added to the reaction mixture, and the mixture was separated. The organic layer was washed with 1N hydrochloric acid, and dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 724 mg of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2).

(f) t-Butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

t-Butyl 4-[7-(2-chlorophenyl)-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

zine-1-carboxylate was dissolved in a mixture of 10 ml of methanol and 20 ml of tetrahydrofuran, and 200 mg of sodium hydride was added thereto. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated. The residue was suspended in ether and the mixture was filtered. Thus, 450 mg of the title compound was obtained.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>)

δ 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (dt, J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.53 (dt, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.63 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H) 7.65 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H).

(g) t-Butyl

4-[2-chloro-7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate (g-1), and t-butyl  
4-[2,6-dichloro-7-(2-chlorophenyl)-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate (g-2)

78 mg of t-butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 3 ml of phosphorus oxychloride, and the mixture was stirred at 120°C overnight. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in 1 ml of tetrahydrofuran. This solution was poured into a suspension consisting of 50 mg of di-t-butyl dicarbonate, 1 ml of tetrahydrofuran, and 0.5 ml of water containing 100 mg of sodium bicarbonate. The resulting mixture was stirred at room temperature for three hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 16 mg of t-butyl 4-[2,6-dichloro-7-(2-chlorophenyl)-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2), and



10 mg of t-butyl

4-[2-chloro-7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:9).

5 (h) Ethyl

[7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]acetate trifluoroacetate

10 mg of t-butyl

10 4-[2-chloro-7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 10 mg of ethyl glycolate were dissolved in 0.2 ml of N-methylpyrrolidone, and 10 mg of sodium hydride was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction solution was dissolved in ethyl acetate, and the mixture was washed with 1N hydrochloric acid. Thus, 24 mg of t-butyl  
15 4-[7-(2-chlorophenyl)-2-ethoxycarbonylmethoxy-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was obtained. 8 mg of this compound was dissolved in trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile  
20 phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 2.11 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 447 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 2

25 [7-(2-chlorophenyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]acetic acid trifluoroacetate

16 mg of t-butyl

30 4-[7-(2-chlorophenyl)-2-ethoxycarbonylmethoxy-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was combined with 0.4 ml of methanol and 0.1 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution, and the mixture was allowed to stand at room temperature for two hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution. The acidified solution was extracted with ethyl acetate. The organic layer was

concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 2.45 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 419 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

### Example 3

7-(2-Chlorophenyl)-2-cyclobutyloxy-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one

(a)

[7-Benzyl-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate

9.54 g of 7-benzylxanthine was dissolved in 250 ml of N,N-dimethylformamide, and 17 g of potassium carbonate and 14.2 ml of chloromethyl pivalate were added thereto. The mixture was stirred at 50°C overnight. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and washed with water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 12.8 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2).

(b)

[3-(2,2-Dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate

The title compound was obtained by treating [7-benzyl-3-(2,2-dimethyl propionyloxy methyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate by the same method as used in Example (1c).

(c)

[7-(2-Chlorophenyl)-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl] methyl 2,2-dimethylpropionate

The title compound was obtained by treating [3-(2,2-dimethyl

propionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate by the same method as used in Example (1d).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

5     δ 1.16 (s, 9H) 1.22 (s, 9H) 5.99 (s, 2H) 6.19 (s, 2H) 7.42-7.52 (m, 3H) 7.58-7.61 (m, 1H) 7.73 (s, 1H)

(d) t-Butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-1,3-bis-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

10     The title compound was obtained by treating [7-(2-chlorophenyl)-3-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydropurin-1-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate by the same method as used in Example (1e).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

15     δ 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.20-3.35 (m, 4H) 3.32-3.37 (m, 4H) 5.92 (s, 2H) 6.09 (s, 2H) 7.41-7.49 (m, 2H) 7.52-7.57 (m, 2H)

(e) t-Butyl

4-[7-(2-chlorophenyl)-1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

2.227 g of t-butyl

20     4-[7-(2-chlorophenyl)-1,3-bis-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in a mixture of 10 ml of tetrahydrofuran and 20 ml of methanol, and 0.518 ml of 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene was added thereto. The mixture was stirred at room temperature overnight. 1N  
25     hydrochloric acid was added to the mixture, and the precipitated solid was collected by filtration. The solid was dried to give 1.025 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

30     δ 1.16 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.22-3.24 (m, 4H) 3.33-3.35 (m, 4H) 5.90 (s, 2H) 7.43-7.47 (m, 2H) 7.51-7.57 (m, 2H) 8.71 (br, 1H)

(f)

7-(2-Chlorophenyl)-2-cyclobutyloxy-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one

8 mg of t-butyl  
 4-[7-(2-chlorophenyl)-1-(2,2-dimethylpropionyloxymethyl)-2,6-dioxo-  
 -2,3,6,7-tetrahydro-1H- purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was  
 dissolved in 0.3 ml of N,N-dimethylformamide, and 0.05 ml of  
 5 bromocyclobutane and 20 mg of potassium carbonate were added thereto.  
 The mixture was stirred at 50°C overnight. Ethyl acetate was added  
 to the reaction mixture, and the mixture was washed with water. The  
 organic layer was concentrated. The residue was dissolved in methanol,  
 and 5 mg of sodium hydride was added to the solution. The mixture was  
 10 stirred at room temperature for three hours. The reaction mixture was  
 neutralized with 1N hydrochloric acid, and extracted with ethyl acetate.  
 The solvent was concentrated, and the residue was dissolved in  
 trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue  
 was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography  
 15 (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1%  
 trifluoroacetic acid)) to give 1.89 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 375 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 4

#### 20 Methyl

2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-  
purin-2-yloxy]phenylacetate trifluoroacetate

(a)

[7-(2-Butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]met  
 25 hyl 2,2-dimethylpropionate

1.871 g of

[1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl  
 2,2-dimethylpropionate was dissolved in 30 ml of N,N-dimethylformamide,  
 and 1.5 g of potassium carbonate and 0.7 ml of 2-butynyl bromide were  
 30 added thereto. The mixture was stirred at room temperature overnight.  
 The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and washed with  
 water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was dried over  
 anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The solvent was evaporated

under reduced pressure, and the residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 2.12 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2).

(b) 7-(2-Butynyl)-1-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione

The title compound was obtained by treating [7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate by the same method as used in Example (1f).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.91 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H).

(c) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by treating 7-(2-butynyl)-1-methyl-3,7-dihydropurine-2,6-dione by the same method as used in Example (1e).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H).

(d) Methyl

2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]oxy]phenylacetate trifluoroacetate

8 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 10 mg of methyl 2-bromophenylacetate were dissolved in 0.2 ml of N,N-dimethylformamide, and 10 mg of potassium carbonate was added thereto. The mixture was stirred at 50°C overnight. Ethyl acetate was added to the reaction solution, and the mixture was washed with water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was concentrated. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic

acid)) to give 1.07 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 451 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 5

5 7-(2-Butynyl)-2-cyclohexyloxy-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-  
dropurin-6-one trifluoroacetate

Using iodocyclohexane instead of methyl 2-bromophenylacetate in Example (4d), the title compound was obtained by the same method as used in Example 4.

10 MS  $m/e$  (ESI) 385 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 6

7-(2-Butynyl)-2-(2-butoxy)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-  
purin-6-one trifluoroacetate

15 Using 2-bromobutane instead of methyl 2-bromophenylacetate in Example (4d), the title compound was obtained by the same method as used in Example 4.

MS  $m/e$  (ESI) 359 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### 20 Example 7

7-(2-Butynyl)-2-cyclopentyloxy-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-  
ypurin-6-one trifluoroacetate

Using bromocyclopentane instead of methyl 2-bromophenylacetate in Example (4d), the title compound was obtained by the same method as used in Example 4.

25 MS  $m/e$  (ESI) 371 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 8

##### Ethyl

30 2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-  
purin-2-yloxy]butanoate trifluoroacetate

Using 2-bromobutanoic acid ethyl ester instead of methyl 2-bromophenylacetate in Example (4d), the title compound was obtained

by the same method as used in Example 4.

MS  $m/e$  (ESI) 417 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 9

##### 5 Ethyl

2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]oxy]propionate

Using ethyl 2-bromopropionate instead of methyl 2-bromophenylacetate in Example (4d), trifluoroacetate of the title  
10 compound was obtained by the same method as used in Example 4. The compound was purified by chromatography using NH-silica gel (silica gel whose surface had been modified with amino groups: Fuji Silysia Chemical Ltd. NH-DM 2035). Thus, the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol (20:1).

15 MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $MH^+$ )

#### Example 10

2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]oxy]propionic acid trifluoroacetate

20 8 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate and 10 mg of ethyl 2-bromopropionate were dissolved in 0.2 ml of N,N-dimethylformamide, and 10 mg of potassium carbonate was added thereto. The mixture was stirred at 50°C overnight.  
25 Ethyl acetate was added to the reaction solution, and the mixture was washed with water and 1N hydrochloric acid. The organic layer was concentrated to give t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-(1-carboxyethoxy)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate. This compound was dissolved in  
30 0.4 ml of ethanol, and 0.1 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours. 1N-hydrochloric acid was added to the solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was

concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.37 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 11

7-(2-Butynyl)-2-methoxy-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropur  
in-6-one trifluoroacetate

(a) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]  
piperazine-1-carboxylate(a-1), and t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxyla  
te (a-2)

5.127 g of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-methyl-2,6-dioxo-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 75 ml of phosphorus oxychloride, and then the mixture was stirred at 120°C overnight. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in 50 ml of tetrahydrofuran. This solution was poured into a suspension consisting of 7 g of di-t-butyl dicarbonate, 50 ml of tetrahydrofuran, 100 g of sodium bicarbonate, and 200 ml of water, and the mixture was stirred at room temperature for one hour. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate, and the mixture was washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated, and the residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.348 g of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate [ $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.50 (s, 9H) 1.87 (t,  $J=2.4$ Hz, 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q,  $J=2.4$ Hz, 2H)] was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:1), and 1.238 g of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl



-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

[<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q, J=2.4Hz, 2H)] was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:9).

5 (b)

7-(2-Butynyl)-2-methoxy-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

8 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]  
10 ]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of methanol, and 10 mg of sodium hydride was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for one hour. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in  
15 trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.72 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 317 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

20

#### Example 12

7-(2-Butynyl)-2-ethoxy-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one

Using ethanol instead of methanol in Example (11b), the  
25 trifluoroacetate of the title compound was obtained by the same method as used in Example 11. This compound was purified by chromatography using NH-silica gel. Thus, the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol (20:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

30 δ 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.40-3.42 (m, 4H) 3.46 (s, 3H) 4.51 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H).

MS m/e (ESI) 331 (MH<sup>+</sup>)

Example 13Ethyl

5 [7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-pu  
rin-2-yloxy]acetate

Example 14

[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-pu  
rin-2-yloxy]acetic acid

10 Ethyl

[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-pu  
rin-2-yloxy]acetate trifluoroacetate and

[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-pu  
rin-2-yloxy]acetic acid trifluoroacetate [MS *m/e* (ESI)

15 361(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)] were obtained by treating *t*-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl  
]piperazine-1-carboxylate using ethyl 2-hydroxyacetate, instead of  
ethanol, by the same method as used in Example 11. Ethyl

20 [7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-pu  
rin-2-yloxy] acetate trifluoroacetate was purified by chromatography  
using NH-silica gel. Thus, ethyl

[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-pu  
rin-2-yloxy]acetate [<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.83 (t,  
J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q,

25 J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.03 (s, 2H) ; MS *m/e* (ESI) 389(MH<sup>+</sup>)]  
was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol  
(20:1)

Example 15

30 7-(2-Butynyl)-2-(2-methoxyethoxy)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-  
dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using 2-methoxy ethanol instead of ethyl 2-hydroxyacetate in  
Example 13, the title compound was obtained by the same method as used

in Example 13.

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 16

##### 5 Ethyl

1-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]cyclopropanecarboxylate

Using ethyl 1-hydroxycyclopropanecarboxylate instead of ethyl 2-hydroxyacetate in Example 13, the trifluoroacetate of the title  
10 compound was obtained by the same method as used in Example 13. The compound was purified by chromatography using NH-silica gel. Thus, the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol (20:1).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

15  $\delta$  1.19 (t,  $J=7.2Hz$ , 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t,  $J=2.4Hz$ , 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q,  $J=7.2Hz$ , 2H) 4.90 (q,  $J=2.4Hz$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 415 ( $MH^+$ )

##### 20 Example 17

1-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]cyclopropanecarboxylic acid trifluoroacetate

20 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]  
25 ]piperazine-1-carboxylate and 20 mg of ethyl 1-hydroxycyclopropanecarboxylate were dissolved in 0.2 ml of N-methylpyrrolidone, and 10 mg of sodium hydride was added thereto. The mixture was stirred at room temperature overnight. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted  
30 with ethyl acetate. The organic layer was concentrated to give 63 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-(1-ethoxycarbonylcyclopropyloxy)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate. This compound

was dissolved in a solution consisting of 0.4 ml of ethanol and 0.1 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution, and the mixture was stirred at 50°C overnight. 1N hydrochloric acid solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate.

5 The organic layer was concentrated to give 22 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-(1-carboxycyclopropyloxy)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate. 11 mg of this compound was dissolved in trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid  
10 chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.64 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 18

15 1-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]cyclopropanecarboxylic amide trifluoroacetate

11 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-(1-carboxycyclopropyloxy)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1 ml of  
20 tetrahydrofuran, and 0.05 ml of triethylamine and 0.05 ml of ethyl chlorocarbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. 0.1 ml of 20% ammonia water was added to the solution, and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. Water was added to the reaction solution, and the mixture  
25 was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.18 mg of the  
30 title compound.

MS m/e (ESI) 386 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 19

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-(2-oxotetrahydrofuran-3-yloxy)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using 3-hydroxydihydrofuran-2-one instead of ethyl 2-hydroxyacetate in Example 13, the title compound was obtained by the same method as used in Example 13.

MS *m/e* (ESI) 387 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 20

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-phenoxy-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using phenol instead of ethyl 2-hydroxyacetate in Example 13, the title compound was obtained by the same method as used in Example 13.

MS *m/e* (ESI) 379 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 21

Ethyl

[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]acetate trifluoroacetate

Using ethyl 2-(*t*-butoxycarbonyl)acetate instead of ethyl 2-hydroxyacetate in Example 13, the title compound was obtained by the same method as used in Example 13.

MS *m/e* (ESI) 373 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 22

7-(2-Butynyl)-1,2-dimethyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

8 mg of *t*-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 2 mg of

tetrakis(triphenylphosphine)palladium were dissolved in 0.2 ml of dioxane, and 0.2 ml of methylzinc chloride (1.5 M tetrahydrofuran solution) was added thereto. The mixture was stirred at 50°C for 0.5 hour. The reaction solution was concentrated, and the residue was

dissolved in trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 4.56 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 301 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 23

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-butyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

8 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 2 mg of

tetrakis(triphenylphosphine)palladium were dissolved in 0.2 ml of dioxane, and 0.3 ml of a mixed solution consisting of 0.5 ml of

butylmagnesium chloride (2.0 M diethyl ether solution) and 2 ml of zinc chloride (0.5 M tetrahydrofuran solution) was added thereto. The resulting mixture was stirred at 50°C for five hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in

trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.38 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 343 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 24

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-benzyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

The title compound was obtained using a mixed solution consisting of 0.5 ml of benzylmagnesium chloride (2.0 M diethyl ether solution) and 2 ml of zinc chloride (0.5 M tetrahydrofuran solution) by the same method as used in Example 23.

MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 257-(2-Butynyl)-1-methyl-2-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

The title compound was obtained using a mixed solution consisting of 0.5 ml of phenethylmagnesium chloride (2.0 M diethyl ether solution) and 2 ml of zinc chloride (0.5 M tetrahydrofuran solution) by the same method as used in Example 23.

MS  $m/e$  (ESI) 391 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

10 Example 267-(2-Butynyl)-1-methyl-2-phenyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

10 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 2 mg of tetrakis(triphenylphosphine)palladium and 20 mg of phenyltributyltin were dissolved in 0.2 ml of dioxane, and the mixture was stirred at 80°C for 5 hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 4.62 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 363 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

25 Example 277-(2-Butynyl)-1-methyl-2-amino-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

8 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of 20% aqueous ammonia solution, and the mixture was stirred at 80°C for 5 hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue

was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.82 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 302 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

5

#### Example 28

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-methylamino-(8-piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

8 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of an aqueous solution of 40% methyl amine, and the mixture was stirred at 80°C for 5 hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 6.95 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 316 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### 20 Example 29

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-dimethylamino-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

8 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of an aqueous solution of 40% dimethylamine, and the mixture was stirred at 80°C for 5 hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 6.95 mg of the title compound.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.82 (t,  $J=2.4Hz$ , 3H) 2.83 (s, 6H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.39-3.42



(m, 4H) 3.56 (s, 3H) 4.90 (d, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 330 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 30

##### 5 Ethyl

[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-pu  
rin-2-ylamino]acetate trifluoroacetate

10 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl  
10 ]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of  
1-methyl-2-pyrrolidone, and 15 mg of glycine ethyl ester hydrochloride  
and 50 µl of triethylamine were added thereto. The mixture was stirred  
at 80°C for 12 hours. Then, the reaction solution was concentrated  
by flushing with nitrogen gas. The residue was dissolved in 0.40 ml  
15 of trifluoroacetic acid, and the solution was concentrated by flushing  
with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high  
performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile  
phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 7.60 mg of the  
title compound.

20 MS m/e (ESI) 388 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 31

[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-pu  
rin-2-ylamino]acetic acid trifluoroacetate

25 6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl  
]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-  
pyrrolidone, and 15 mg of glycine t-butyl ester hydrochloride and 50  
µl of triethylamine were added thereto. After the mixture had been  
30 stirred at 80°C for 12 hours, the reaction solution was concentrated  
by flushing with nitrogen gas. The resulting residue was dissolved  
in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the solution was concentrated  
by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by

reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 2.36 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 360 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

5

#### Example 32

##### Ethyl

[N-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]methylamino]acetic acid trifluoroacetate

10

Using N-methyl glycine ethyl ester hydrochloride instead of glycine ethyl ester hydrochloride in Example 30, 2.06 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 30.

MS *m/e* (ESI) 402 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 33

15

##### Methyl

(S)-1-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]pyrrolidine-2-carboxylate trifluoroacetate

Using L-proline methyl ester hydrochloride instead of glycine ethyl ester hydrochloride in Example 30, 1.35 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 30.

MS *m/e* (ESI) 414 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 34

25

[N-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]methylamino]acetic acid trifluoroacetate

Using N-methyl glycine t-butyl ester hydrochloride instead of glycine ethyl ester hydrochloride in Example 30, 3.16 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 30.

MS *m/e* (ESI) 374 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

30

#### Example 35

##### Methyl

(R)-1-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro

-1H-purin-2-yl]pyrrolidine-2-carboxylate trifluoroacetate

Using D-proline methyl ester hydrochloride instead of glycine ethyl ester hydrochloride in Example 30, 0.74 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 30.

5 MS *m/e* (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 36Methyl

10 2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylamino]propionate trifluoroacetate

Using DL-alanine methyl ester hydrochloride instead of glycine ethyl ester hydrochloride in Example 30, 1.20 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 30.

15 MS *m/e* (ESI) 388 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 37Methyl

20 2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylamino]-2-methylpropionate trifluoroacetate

Using methyl 2-aminoisobutylate hydrochloride instead of glycine ethyl ester hydrochloride in Example 30, 1.18 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 30.

MS *m/e* (ESI) 402 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

25 Example 38Ethyl

(S)-2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylamino]propionate trifluoroacetate

30 Using L-alanine ethyl ester hydrochloride instead of glycine ethyl ester hydrochloride in Example 30, 2.38 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 30.

MS *m/e* (ESI) 402 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 39

(S)-2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylamino]propionic acid trifluoroacetate

Using L-alanine t-butyl ester hydrochloride instead of glycine ethyl ester hydrochloride in Example 30, 0.76 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 30.

MS *m/e* (ESI) 374 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 40

10 Ethyl

3-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylamino]propionate trifluoroacetate

Using  $\beta$ -alanine ethyl ester hydrochloride instead of glycine ethyl ester hydrochloride in Example 30, 0.85 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 30.

MS *m/e* (ESI) 402 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 41

20 7-(2-Butynyl)-2-(2-ethoxyethylamino)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-purin-6-one trifluoroacetate

10 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 20  $\mu$ l of 2-ethoxyethylamine was added thereto. After the mixture had been stirred at 80°C for 12 hours, the reaction solution was concentrated by flushing with nitrogen. The resulting residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 6.95 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 374 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 42

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-(morpholin-4-yl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using morpholine instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41, 7.31 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

MS  $m/e$  (ESI) 372 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 43

2-Benzylamino-7-(2-butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using benzylamine instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41, 8.40 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

MS  $m/e$  (ESI) 392 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 44

Ethyl

1-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]piperidine-4-carboxylate trifluoroacetate

Using ethyl isonipecotrate instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41, 7.43 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 45

2-(N-benzylmethylamino)-7-(2-butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using N-methylbenzylamine instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41, 2.38 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 46

7-(2-Butynyl)-2-(4-chlorobenzylamino)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using 4-chlorobenzylamine instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41, 2.84 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 47

10 7-(2-Butynyl)-2-(4-methoxybenzylamino)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using 4-methoxybenzylamine, 3.77 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

MS  $m/e$  (ESI) 422 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

15

Example 48

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-(2-phenylethylamino)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using phenethylamine instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41, 2.70 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 49

25 7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-[N-(2-phenylethyl)methylamino]-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using N-methylphenethylamine instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41, 2.17 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

30 MS  $m/e$  (ESI) 420 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 50

Ethyl

1-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]piperidine-3-carboxylate trifluoroacetate

Using ethyl nipecotate instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41, 2.93 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 51

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-ylmethylamino)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using 2-aminomethylpyridine instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41, 1.62 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 52

Ethyl

1-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]piperidine-2-carboxylate trifluoroacetate

Using ethyl pipecolate instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41, 0.97 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 53

(S)-1-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]pyrrolidine-2-carboxylic acid trifluoroacetate

Using L-proline t-butyl ester instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41, 4.07 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

MS  $m/e$  (ESI) 400 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 54

7-(2-Butynyl)-2-diethylamino-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-  
purin-6-one trifluoroacetate

Using diethylamine instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41,  
5 2.24 mg of the title compound was obtained by the same method as used  
in Example 41.

MS *m/e* (ESI) 358 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 55

10 7-(2-Butynyl)-2-(N-ethylmethylamino)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,  
7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using N-ethylmethylamine instead of 2-ethoxyethylamine in Example  
41, 3.27 mg of the title compound was obtained by the same method as  
used in Example 41.

15 MS *m/e* (ESI) 344 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 56

Ethyl

20 (R)-1-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro  
-1H-purin-2-yl]piperidine-3-carboxylate trifluoroacetate

Using ethyl (R)-nipecotate instead of 2-ethoxyethylamine in  
Example 41, 0.87 mg of the title compound was obtained by the same method  
as used in Example 41.

MS *m/e* (ESI) 442 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

25

Example 57

Ethyl

30 (S)-1-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro  
-1H-purin-2-yl]piperidine-3-carboxylate trifluoroacetate

Using ethyl (L)-nipecotate instead of 2-ethoxyethylamine in  
Example 41, 2.94 mg of the title compound was obtained by the same method  
as used in Example 41.

MS *m/e* (ESI) 442 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)



Example 58

[N-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]methylamino]acetonitrile trifluoroacetate

5 Using methylaminoacetonitrile instead of 2-ethoxyethylamine in Example 41, 1.00 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 41.

MS *m/e* (ESI) 355 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

10 Example 59

7-(2-Butynyl)-2-isopropylamino-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of  
15 1-methyl-2-pyrrolidone, and 50  $\mu$ l of isopropylamine was added thereto. The mixture was stirred at 60°C for five hours, and then concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated by flushing  
20 with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 2.28 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 344 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

25

Example 60

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-ylamino)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

6 mg of t-butyl

30 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 50  $\mu$ l of 2-aminopyridine was added thereto. The mixture was stirred at 110°C for 12 hours, and then the reaction

solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.10 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 379 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 61

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-phenylamino-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-6H-purin-6-one trifluoroacetate

6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of

1-methyl-2-pyrrolidone, and 100  $\mu$ l of aniline was added thereto. The mixture was stirred at 110°C for 12 hours, and then concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.23 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 378 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 62

1-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]piperidine-3-carboxylic acid trifluoroacetate

6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of

1-methyl-2-pyrrolidone, and 20  $\mu$ l of ethyl nipecotate was added thereto. The mixture was stirred at 80°C for 12 hours, and then concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was dissolved in a solution

consisting of 0.20 ml of ethanol and 0.20 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was stirred at room temperature for five hours, and then concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.92 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 414 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 63

(R)-1-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]pyrrolidine-2-carboxylic acid trifluoroacetate

6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 15 mg of D-proline methyl ester hydrochloride and 50  $\mu$ l of triethylamine were added thereto. After the resulting mixture had been stirred at 80°C for 12 hours, the reaction solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was dissolved in a solution consisting of 0.20 ml of ethanol and 0.20 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was stirred at room temperature for five hours, and then concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.42 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 400 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 64.

2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-

purin-2-ylamino]propionic acid trifluoroacetate

Using DL-alanine methyl ester hydrochloride instead of D-proline methyl ester hydrochloride in Example 63, 1.12 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 63.

5 MS  $m/e$  (ESI) 374 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 657-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-yl-methoxy)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

10 6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 25  $\mu$ l of pyridin-2-ylmethanol and 5 mg of sodium hydride were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for five hours, and then concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.58 mg of the title compound.

20 MS  $m/e$  (ESI) 394 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 667-(2-Butynyl)-2-isopropoxy-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

25 6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 0.10 ml of isopropanol and 5 mg of sodium hydride were added thereto. After the mixture was stirred at room temperature for five hours, an aqueous solution saturated with ammonium chloride was added to the reaction solution. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated.

The residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 2.68 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 345 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 67

7-(2-Butynyl)-2-(2-butynyloxy)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydro-6-one trifluoroacetate

Using 2-butyn-1-ol instead of isopropanol in Example 66, 3.40 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 66.

MS  $m/e$  (ESI) 355 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 68

##### Methyl

[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]acetate trifluoroacetate

6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 20  $\mu$ l of methyl mercaptoacetate and 6 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for five hours. An aqueous solution saturated with ammonium chloride was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid. The solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 4.83 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 391 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 69Ethyl

2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]propionate trifluoroacetate

Using ethyl 2-mercaptopropionate instead of methyl mercaptoacetate in Example 68, 4.30 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 68.

MS *m/e* (ESI) 419 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 70Ethyl

3-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]propionate trifluoroacetate

Using ethyl 3-mercaptopropionate instead of methyl mercaptoacetate in Example 68, 3.75 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 68.

MS *m/e* (ESI) 419 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 71

7-(2-Butynyl)-2-ethylsulfanyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using ethanethiol instead of methyl mercaptoacetate in Example 68, 4.70 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 68.

MS *m/e* (ESI) 347 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 72

7-(2-Butynyl)-2-(2-hydroxyethylsulfanyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using 2-mercaptoethanol instead of methyl mercaptoacetate in Example 68, 3.57 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 68.

MS  $m/e$  (ESI) 363 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 73

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(pyridin-2-ylsulfanyl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using 2-mercaptopyridine instead of methyl mercaptoacetate in Example 68, 4.66 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 68.

MS  $m/e$  (ESI) 396 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 74

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-methylsulfanyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using methyl mercaptan (30%; methanol solution) instead of methyl mercaptoacetate in Example 68, 4.08 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 68.

MS  $m/e$  (ESI) 333 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 75

7-(2-Butynyl)-2-cyclohexylsulfanyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using cyclohexanethiol instead of methyl mercaptoacetate in Example 68, 4.13 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 68.

MS  $m/e$  (ESI) 401 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 76

7-(2-Butynyl)-2-isopropylsulfanyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

6 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 15 mg of the sodium salt of propane-2-thiol

was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for five hours. A saturated ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid. The solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 4.56 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 77

2-t-Butylsulfanyl-7-(2-butyryl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

Using the sodium salt of 2-methyl-2-propanethiol instead of the sodium salt of propane-2-thiol in Example 76, 2.58 mg of the title compound was obtained by the same method as used in Example 76.

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 78

7-(2-Butyryl)-2-mercapto-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

#### Example 79

[7-(2-Butyryl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]acetic acid trifluoroacetate

6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butyryl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of

N-methylpyrrolidone, and 20  $\mu$ l of methyl mercaptoacetate and 6 mg of potassium carbonate were added thereto. After the mixture had been stirred at room temperature for five hours, an aqueous solution saturated with ammonium chloride was added to the reaction solution.



The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated. The resulting residue was dissolved in a solution consisting of 0.20 ml of ethanol and 0.20 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution. The mixture was stirred at room temperature overnight, and then concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.96 mg of 7-(2-butynyl)-2-mercapto-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate [MS *m/e* (ESI) 319 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )] and 0.61 mg of [7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]acetic acid trifluoroacetate [MS *m/e* (ESI) 377 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )].

#### Example 80

7-(2-Butynyl)-2-ethanesulfinyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

6 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 20  $\mu\text{l}$  of ethanethiol and 6 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 5 hours. A saturated ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated. The residue was dissolved in 0.30 ml of dichloromethane, and the mixture was cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . 5 mg of m-chloroperbenzoic acid was added to the solution, and the mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 15 minutes. An aqueous solution saturated with sodium sulfite was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was

concentrated. The residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid, and the solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.21 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 363 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 81

7-(2-Butynyl)-2-ethanesulfonyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 20  $\mu$ l of ethanethiol and 6 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 5 hours. A saturated ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated. The residue was dissolved in 0.3 ml of dichloromethane, and the solution was cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . 10 mg of m-chloroperbenzoic acid was added to the solution. The mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 15 minutes and then at  $0^\circ\text{C}$  for 15 minutes. An aqueous solution saturated with sodium sulfite was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was concentrated. The residue was dissolved in trifluoroacetic acid, and the solution was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.19 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 379 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 82

7-(2-Butynyl)-2-cyano-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

8 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]  
piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of

N-methylpyrrolidone, and 10 mg of sodium cyanide was added thereto.

5 The mixture was stirred at 50°C for 1 hour. Water was added to the  
reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate.

The organic layer was concentrated to give 14 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-cyano-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]  
piperazine-1-carboxylate. 5 mg of this compound was dissolved in

10 trifluoroacetic acid, and the solution was concentrated. The residue  
was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography  
(using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1%  
trifluoroacetic acid)) to give 4.12 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 312 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

15

#### Example 83

7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-pur  
ine-2-carboxamide

(a) t-Butyl

20 4-[7-(2-butynyl)-2-carbamoyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8  
-yl]piperazine-1-carboxylate

176 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]  
piperazine-1-carboxylate was dissolved in 2 ml of N-methylpyrrolidone,

25 and 100 mg of sodium cyanide was added thereto. The mixture was stirred  
at 50°C for 0.5 hour. Water was added to the reaction mixture, and  
the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was  
concentrated to give 170 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-cyano-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]

30 piperazine-1-carboxylate. 98 mg of this compound was dissolved in a  
mixture of 3 ml of tetrahydrofuran and 2 ml of methanol, and 0.5 ml  
of an aqueous solution of 20% ammonia and 0.5 ml of an aqueous solution  
of 30% hydrogen peroxide were added thereto. The mixture was stirred

at room temperature overnight. Ethyl acetate was added to the reaction solution, and the mixture was washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 77 mg of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=1.2Hz, 3H) 3.42-3.49 (m, 4H) 3.58-3.65 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 5.01 (d, J=2.4Hz, 2H) 5.54 (br, 1H) 7.61 (br, 1H)

(b)

7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carboxamide

77 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-carbamoyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1 ml of trifluoroacetic acid, and the solution was concentrated. The residue was purified by chromatography using NH-silica gel. Thus, 49 mg of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol (5:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.05-3.07 (m, 4H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.94 (s, 3H) 4.98 (s, 2H) 5.57 (br, 1H) 7.65 (br, 1H)

#### Example 84

7-(2-Butynyl)-2-carboxy-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurine-6-one trifluoroacetate

#### Example 85

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

12.5 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-carbamoyl-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.3 ml of

tetrahydrofuran and 0.2 ml of methanol, and 0.05 ml of 2N sodium hydroxide was added thereto. The mixture was stirred at 50°C for 2 hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The mixture was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.44 mg of 7-(2-butynyl)-2-carboxy-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate [MS *m/e* (ESI) 331( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )] and 6.4 mg of 7-(2-butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate [ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.81 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.54 (br, 4H) 3.63 (s, 3H) 3.83 (br, 4H) 5.02 (s, 2H) 8.20 (s, 1H); MS *m/e* (ESI) 287( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )].

#### Example 86

7-(2-Butynyl)-2-methoxy-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one hydrochloride  
(a) [7-Benzyl-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate

A mixture consisting of 500 mg of [7-benzyl-2,6-dioxo-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate, 0.38 ml of 2-bromoethyl benzene, 390 mg of anhydrous potassium carbonate, and 5 ml of *N,N*-dimethylformamide was stirred in an oil bath at 50°C for two hours. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with water and then with saturated saline. The organic liquid was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was crystallized with ethyl acetate-hexane to give 540 mg of the title compound.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.19 (s, 9H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.48 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.17-7.40 (m, 10H) 7.54 (s, 1H)

(b) [7-(2-Butynyl)-8-chloro-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)-1,2,6,7-tet

rahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethyl propionate

A mixture consisting of 540 mg of [7-benzyl-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethylpropionate, 50 mg of 10% palladium carbon, and 8 ml of acetic acid was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered and then concentrated under reduced pressure to give 410 mg of residue.

The entire residue was combined with 0.15 ml of 1-bromo-2-butyne, 300 mg of anhydrous potassium carbonate, and 5 ml of N,N-dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction solution was extracted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and then with saturated brine. The organic liquid was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 470 mg of residue.

The entire residue was combined with 180 mg of N-chlorosuccinimide and 5 ml of N,N-dimethylformamide. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After 0.5 ml of an aqueous solution of 1M sodium thiosulfate had been added to the reaction solution, the mixture was extracted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and then with saturated brine. The organic liquid was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. 380 mg of the title compound was obtained by crystallization using ethyl acetate-hexane.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.21 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.11 (q, J=2Hz, 2H) 6.05 (s, 2H) 7.18-7.32 (m, 5H)

(c) t-Butyl

4-[7-(2-butyryl)-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 380 mg of [7-(2-butyryl)-8-chloro-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)-1,2,6,7-tetrahydropurin-3-yl]methyl 2,2-dimethyl propionate, 460 mg of t-butyl

piperazine-1-carboxylate, and 0.5 ml of N-methylpyrrolidone was stirred in an oil bath at 150°C for 15 minutes. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with water and then with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate/hexane (1/1). The solution was filtered through a small amount of silica gel, and then washed with ethyl acetate/hexane (1/1). The filtrate was combined with the washing solution. The mixed solution was concentrated under reduced pressure to give 570 mg of residue.

The entire residue was combined with 5 ml of tetrahydrofuran and 2.5 ml of methanol. 33 mg of sodium hydride was added to the mixture, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. 1 ml of 1 N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and then the mixture was extracted with ethyl acetate and water, then was washed with water and then with saturated brine. The organic liquid was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give 350 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.85 (t, J=2Hz, 3H) 2.91-2.98 (m, 2H) 3.37 (br.s, 4H) 3.56-3.62 (m, 4H) 4.15-4.22 (m, 2H) 4.87 (q, J=2Hz, 2H) 7.18-7.35 (m, 5H)

(d) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 290 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2,6-dioxo-1-(2-phenylethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 4 ml of phosphorus oxychloride was heated and stirred in an oil bath at 120°C for 8 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in 5 ml of tetrahydrofuran. This solution was added dropwise to a mixture consisting of 250 mg of di-t-butyl dicarbonate, 10 ml of a saturated sodium bicarbonate solution, and 10

ml of tetrahydrofuran while the mixture was being stirred and cooled with ice. The mixture was incubated at room temperature for 4 hours, and then extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water then with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduce pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using 30 to 50% ethyl acetate/hexane. Then, the material was further purified by reverse-phase column chromatography using 50 to 100% methanol/water to give 60 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.10-3.16 (m, 2H) 3.40-3.46 (m, 2H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.42-4.49 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H)

(e)

7-(2-Butynyl)-2-methoxy-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one hydrochloride

10 mg of sodium hydride (60%; oily) was added to a mixture consisting of 7 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 0.5 ml of methanol. The mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. Water was added to the reaction solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and then with saturated brine, and concentrated. 0.5 ml of trifluoroacetic acid was added to the residue. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and then concentrated. The residue was purified by reverse-phase column chromatography using 20 to 80% methanol/water (containing 0.1% concentrated hydrochloric acid) to give 4.3 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (br.s, 3H) 2.85 (t, J=7Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.48-3.54 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.97 (br.s, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29 (t, J=8Hz, 2H) 9.08 (br.s, 2H)



Example 87

7-(2-Butynyl)-2-ethoxy-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one hydrochloride

Using ethanol instead of methanol in Example 86(e), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 86(e).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.28 (t, J=7Hz, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.86 (t, J=7Hz, 2H) 3.27 (br.s, 4H) 3.46-3.53 (m, 4H) 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.25 (q, J=7Hz, 2H) 4.97 (s, 2H) 7.17 (d, J=7Hz, 2H) 7.22 (t, J=7Hz, 1H) 7.29 (t, J=7Hz, 2H) 9.04 (br.s, 2H)

Example 88

Methyl

[7-(2-butynyl)-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]acetate hydrochloride

Using methyl thioglycolate instead of methanol and using potassium carbonate as a base in Example 86(e), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 86.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br.s, 4H) 3.50-3.56 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 4.23 (t, J=8Hz, 2H) 4.99 (s, 2H) 7.24-7.38 (m, 5H) 8.96 (br.s, 2H)

Example 89

Ethyl

[7-(2-butynyl)-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylamino]acetate hydrochloride

Using glycine ethyl ester hydrochloride instead of methanol and using potassium carbonate as a base in Example 86(e), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 86.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.22 (t, J=7Hz, 3H) 1.78 (s, 3H) 2.87 (t, J=8Hz, 2H) 3.26 (br.s, 4H) 3.47 (br.s, 4H) 4.05 (d, J=6Hz, 2H) 4.12 (q, J=7Hz, 2H) 4.21 (t,

J=8Hz, 2H) 4.89 (br.s, 2H) 7.17-7.35 (m, 5H) 7.51 (t, J=6Hz, 1H) 8.93 (br.s, 2H)

#### Example 90

5 2-[7-(2-Butynyl)-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylamino]acetamide hydrochloride

Using glycine amide hydrochloride instead of methanol and using potassium carbonate as a base in Example 86(e), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 86.

10 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 3H) 2.87 (t, J=8Hz, 2H) 3.26 (br.s, 4H) 3.52 (br.s, 4H) 3.84 (d, J=5Hz, 2H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.91 (s, 2H) 7.02 (s, 1H) 7.16-7.40 (m, 7H) 9.08 (br.s, 2H)

#### 15 Example 91

##### Ethyl

N-[7-(2-butynyl)-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]-N-methylaminoacetate hydrochloride

20 Using N-methylglycine ethyl ester hydrochloride instead of methanol and using potassium carbonate as a base in Example 86(e), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 86.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

25 δ 1.17 (t, J=7Hz, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.46-3.52 (m, 4H) 3.88 (s, 2H) 4.09 (q, J=7Hz, 2H) 4.27 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.15-7.30 (m, 5H) 8.95 (br.s, 2H)

#### Example 92

##### Methyl

30 [7-(2-butynyl)-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]acetate hydrochloride

Using methyl glycolate instead of methanol in Example 86(e), the title compound was synthesized by the same method as used in Example

86.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.93 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 3.72 (s, 3H) 4.20 (t, J=8Hz, 2H) 4.96 (s, 2H) 5.02 (s, 2H) 7.20-7.34 (m, 5H) 8.87 (br.s, 2H)

Example 93

7-(2-Butynyl)-2-(2-hydroxyethoxy)-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one hydrochloride

10 Using ethylene glycol instead of methanol in Example 86(e), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 86.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.88 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 3.71 (t, J=6Hz, 2H) 4.18 (t, J=8Hz, 2H) 4.28 (t, J=6Hz, 2H) 4.97 (s, 2H) 7.16-7.32 (m, 5H) 8.90 (br.s, 2H)

Example 94

7-(2-Butynyl)-2-dimethylamino-1-(2-phenylethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one hydrochloride

20 Using an aqueous solution of 50% dimethylamine instead of methanol in Example 86(e), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 86.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

25 δ 1.80 (s, 3H) 2.60 (s, 6H) 2.89 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br.s, 4H) 3.49 (br.s, 4H) 4.26 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.06-7.27 (m, 5H) 8.93 (br.s, 2H)

Example 95

30 7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

(a) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazi

ne-1-carboxylate

A mixture consisting of 1.0 g of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate, 580 mg of sodium acetate, and 10 ml of dimethyl sulfoxide was stirred in an oil bath at 80°C for 24 hours. The reaction solution was extracted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and then with saturated brine, then was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using 50 to 70% ethyl acetate/hexane and crystallized with ethyl acetate-hexane to give 800 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.44 (br.s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H)

15 (b)

7-(2-Butynyl)-2-chloro-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

8 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in trifluoroacetic acid, and the solution was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.45 mg of the title compound.

25 MS m/e (ESI) 307 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 96

2-[7-(2-Butynyl)-2-dimethylamino-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydropurin-1-ylmethyl]benzonitrile hydrochloride

30 (a) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 100 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate, 60 mg of 2-cyanobenzyl bromide, 68 mg of anhydrous potassium carbonate, and 1 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 4 hours. Ethyl acetate/hexane (1/1) and water were added to the reaction solution. The insoluble material was removed by filtration. The filtrate was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and then with saturated brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography using 30 to 50% ethyl acetate/hexane to give 50 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.95 (q, J=2Hz, 2H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.39 (t, J=8Hz, 1H) 7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.71 (d, J=8Hz, 1H)

15 (b) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-2-dimethylamino-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 8 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate, 20 µl of an aqueous solution of 50% dimethylamine, and 0.2 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 2 hours. The reaction solution was extracted with ethyl acetate and water. The organic layer was washed with water and with saturated brine, and concentrated. The residue was separated by silica gel thin-layer chromatography using 70% ethyl acetate/hexane to give 6.5 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

30 δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 2.73 (s, 6H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.56-3.64 (m, 4H) 4.91 (q, J=2Hz, 2H) 5.55 (s, 2H) 7.07 (d, J=8Hz, 1H) 7.32 (t, J=8Hz, 1H) 7.46 (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (d, J=8Hz, 1H)

(c)

2-[7-(2-Butynyl)-2-dimethylamino-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihy

dropurin-1-ylmethyl]benzonitrile hydrochloride

6.5 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-2-dimethylamino-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl] piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.5 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was allowed to stand at room temperature for 20 minutes. The reaction solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase column chromatography using 20 to 80% methanol/water (containing 0.1% concentrated hydrochloric acid) to give 6.4 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.76 (s, 3H) 2.69 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.51 (br.s, 4H) 4.91 (s, 2H) 5.40 (s, 2H) 7.04 (d, J=8Hz, 1H) 7.43 (t, J=8Hz, 1H) 7.60 (t, J=8Hz, 1H) 7.83 (d, J=8Hz, 1H) 8.90 (br.s, 2H)

Example 97

Methyl

[7-(2-butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]acetate hydrochloride

Using methyl thioglycolate instead of dimethylamine and using anhydrous potassium carbonate as a base in Example 96(b), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 96.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.56 (br.s, 4H) 3.65 (s, 3H) 4.12 (s, 2H) 4.99 (s, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.10 (d, J=8Hz, 1H) 7.50 (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (t, J=8Hz, 1H) 7.92 (d, J=8Hz, 1H) 8.95 (br.s, 2H)

Example 98

2-[7-(2-Butynyl)-2-methoxy-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihdropurin-1-ylmethyl]benzonitrile hydrochloride

Using methanol instead of dimethylamine and using anhydrous potassium carbonate as a base in Example 96(b), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 96.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.79 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.97 (s, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.19 (d, J=8Hz, 1H) 7.48 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87 (d, J=8Hz, 1H) 9.05 (br.s, 2H)

5 Example 99

Methyl

[7-(2-butynyl)-1-cyanomethyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]acetate hydrochloride

(a) t-Butyl

10 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-cyanomethyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

Using bromoacetonitrile instead of dimethylamine in Example 96(b), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 96(a).

15  $^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.63 (m, 4H) 4.91 (q, J=2Hz, 2H) 5.18 (s, 2H)

(b) Methyl

20 [7-(2-butynyl)-1-cyanomethyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]acetate hydrochloride

Using the compound obtained in Example 99(a) described above instead of the compound obtained in Example 96(a) in Example 97, the title compound was synthesized by the same method as used in Example 97.

25  $^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{)}$

$\delta$  1.80 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.55 (br.s, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.22 (s, 2H) 4.98 (s, 2H) 5.21 (s, 2H) 8.93 (br.s, 2H)

Example 100

30 Methyl

[1,7-bis(2-butynyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]acetate hydrochloride

(a) t-Butyl

4-[1,7-bis(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

Using 1-bromo-2-butyne instead of 2-cyanobenzyl bromide in Example 96(a), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 96(a).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.80 (t, J=2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.40-3.45 (m, 4H) 3.57-3.62 (m, 4H) 4.93 (q, J=2Hz, 2H) 4.98 (q, J=2Hz, 2H)

(b) Methyl

[1,7-bis(2-butynyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-ylsulfanyl]acetate hydrochloride

Using the compound obtained in Example 100(a) described above instead of the compound obtained in Example 96(a) in Example 97, the title compound was synthesized by the same method as used in Example 97.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 6H) 3.28 (br.s, 4H) 3.53 (br.s, 4H) 3.67 (s, 3H) 4.15 (s, 2H) 4.83 (s, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.02 (br.s, 2H)

Example 101

1,7-Bis(2-butynyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

Using sodium cyanide instead of methyl thioglycolate in Example 100, the title compound was synthesized by the same method as used in Example 100.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.81 (s, 3H) 1.82 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.95 (q, J=2Hz, 2H) 5.07 (q, J=2Hz, 2H) 9.04 (br.s, 2H)

Example 102

1,7-Bis(2-butynyl)-2-methoxy-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one hydrochloride

Using methanol instead of methyl thioglycolate and using sodium



hydride as the base in Example 100, the title compound was synthesized by the same method as used in Example 100.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

5     δ 1.75 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 3.28 (br.s, 4H) 3.47-3.55 (m, 4H) 3.98  
      (s, 3H) 4.66 (s, 2H) 4.96 (s, 2H) 9.01 (br.s, 2H)

### Example 103

#### Methyl

10     [1-allyl-7-(2-butynyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-pur  
      in-2-ylsulfanyl]acetate hydrochloride

#### (a) t-Butyl

4-[1-allyl-7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]  
      piperazine-1-carboxylate

15     Using allyl bromide instead of 2-cyanobenzyl bromide in Example  
      96(a), the title compound was synthesized by the same method as used  
      in Example 96(a).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

20     δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.55-3.63  
      (m, 4H) 4.90 (d, J=5Hz, 2H) 4.93 (q, J=2Hz, 2H) 5.19-5.29 (m, 2H) 5.93  
      (ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H)

#### (b) Methyl

[1-allyl-7-(2-butynyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-pur  
      in-2-ylsulfanyl]acetate hydrochloride

25     Using the compound obtained in Example 103(a) described above  
      instead of the compound obtained in Example 96(a) in Example 97, the  
      title compound was synthesized by the same method as used in Example  
      97.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

30     δ 1.79 (s, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.66 (s, 3H) 4.12  
      (s, 2H) 4.70 (d, J=5Hz, 2H) 4.98 (br.s, 2H) 5.07 (d, J=17Hz, 1H) 5.21  
      (d, J=10Hz, 1H) 5.89 (ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H) 9.07 (br.s, 2H)

### Example 104

1-Allyl-7-(2-butynyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

The title compound was synthesized by using sodium cyanide, instead of allyl bromide by the same method as used in Example 103.

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.81 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.57-3.64 (m, 4H) 4.81 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 5.04-5.10 (m, 3H) 5.26 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 6.00 (ddt,  $J=10, 17, 5\text{Hz}$ , 1H) 9.12 (br.s, 2H)

10 Example 105

1-Allyl-7-(2-butynyl)-2-methoxy-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurine-6-one hydrochloride

Using methanol instead of methyl thioglycolate and using sodium hydride as a base in Example 103, the title compound was synthesized by the same method as used in Example 103.

15  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.79 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.93 (s, 3H) 4.55 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 2H) 4.94-5.02 (m, 3H) 5.12 (d,  $J=10\text{Hz}$ , 1H) 5.87 (ddt,  $J=10, 17, 5\text{Hz}$ , 1H) 9.04 (br.s, 2H)

20

Example 106

Methyl

[7-(2-butynyl)-1-(2-methoxyethyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-ylsulfanyl]acetate hydrochloride

25 (a) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-1-(2-methoxyethyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

Using 2-bromoethyl methyl ether instead of 2-cyanobenzyl bromide in Example 96(a), the title compound was synthesized by the same method as used in Example 96(a).

30  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.36 (s, 3H) 3.39-3.45 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 3.69 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 4.50 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H) 4.92 (q,  $J=2\text{Hz}$ ,

2H)

(b) Methyl

[7-(2-butynyl)-1-(2-methoxyethyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-ylsulfanyl]acetate hydrochloride

5 Using the compound obtained in Example 106(a) described above instead of the compound obtained in Example 96(a) in Example 97, the title compound was synthesized by the same method as used in Example 97.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

10 δ 1.80 (s, 3H) 3.25-3.32 (m, 7H) 3.50-3.55 (m, 4H) 3.61 (t, J=6Hz, 2H) 3.67 (s, 3H) 4.14 (s, 2H) 4.25 (t, J=6Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.00 (br.s, 2H)

Example 107

15 7-(2-Butynyl)-1-(2-methoxyethyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

Using sodium cyanide instead of methyl thioglycolate in Example 106, the title compound was synthesized by the same method as used in Example 106.

20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.81 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 3.29 (br.s, 4H) 3.55-3.64 (m, 6H) 4.34 (t, J=5Hz, 2H) 5.08 (s, 2H) 9.05 (br.s, 2H)

Example 108

25 7-(2-Butynyl)-1-(2-methoxyethyl)-2-methoxy-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one hydrochloride

Using methanol instead of methyl thioglycolate and using anhydrous potassium carbonate as the base in Example 106, the title compound was synthesized by the same method as used in Example 106.

30 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 3.46-3.55 (m, 6H) 3.94 (s, 3H) 4.13 (t, J=6Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 9.03 (br.s, 2H)

Example 1097-Benzyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate(a) 7-Benzyl-1,7-dihydropurin-6-one

5           18.23 g of inosine was dissolved in 90 ml of dimethyl sulfoxide, and 16 ml of benzyl bromide was added thereto. The mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was poured into 3 L of ethyl acetate. The resulting supernatant was removed and the precipitated oil was dissolved in 10% hydrochloric acid (135 ml). The  
10 solution was heated at 70°C with stirring for 4 hours. The solution was cooled to room temperature, and then neutralized to pH 7 using a 5N aqueous sodium hydroxide solution. The precipitated solid was collected by filtration, and dried to give 12.748 g of the title compound.

15 (b) t-Butyl4-(7-benzyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)piperazine-1-carboxylate

          12.748 g of 7-benzyl-1,7-dihydropurin-6-one was dissolved in 150 ml of N,N-dimethylformamide, and 7.9 g of N-chlorosuccinimide was added  
20 thereto. The reaction solution was stirred overnight, and then diluted with ethyl acetate. The solution was washed with water and 1N hydrochloric acid, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solution was filtered, and the filtrate was concentrated to give 6.103 g of 7-benzyl-8-chloro-1,7-dihydropurin-6-one. This compound was  
25 combined with 20 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate, and the mixture was heated at 150°C. After being stirred for one hour, the reaction mixture was combined with ethyl acetate and water, and partitioned. The organic layer was washed with 1N hydrochloric acid, and dried over anhydrous magnesium sulfate. After filtration, the filtrate was  
30 concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.539 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-methanol (10:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.39 (s, 9H) 3.07-3.10 (m, 4H) 3.35-3.39 (m, 4H) 5.44 (s, 2H)  
7.16-7.18 (m, 2H) 7.22-7.32 (m, 3H) 7.91 (s, 1H) 12.18 (s, 1H)

(c) 7-Benzyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one  
trifluoroacetate

5        15 mg of t-butyl  
4-(7-benzyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl)piperazine-1-carboxyla  
te was dissolved in 1 ml of N,N-dimethylformamide, and 10 mg of sodium  
hydride and 10  $\mu$ l of methyl iodide were added thereto. The mixture was  
10 stirred at room temperature for 3 days, then ethyl acetate and water  
were added and the layers separated. The organic layer was concentrated,  
and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution  
was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high  
performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile  
phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 4.31 mg of the  
15 title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 325 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 110

20 7-Benzyl-1-ethyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one  
trifluoroacetate

The title compound was obtained by using iodoethane, instead of  
methyl iodide, by the same method as used in Example 109.

MS  $m/e$  (ESI) 339 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### 25 Example 111

##### Ethyl

[7-benzyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydropurin-1-yl]acetate  
trifluoroacetate

30 The title compound was obtained by using ethyl bromoacetate,  
instead of methyl iodide, by the same method as used in Example 109.

MS  $m/e$  (ESI) 397 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 112

7-Benzyl-1-(2-methoxyethyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using 2-methoxyethyl bromide, instead of methyl iodide, by the same method as used in Example 109.

5 MS  $m/e$  (ESI) 369 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 113

7-Benzyl-1-(2-propynyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

10 The title compound was obtained by using propargyl bromide, instead of methyl iodide, by the same method as used in Example 109.

MS  $m/e$  (ESI) 349 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 114

15 7-Benzyl-1-cyanomethyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using bromoacetonitrile, instead of methyl iodide, by the same method as used in Example 109.

MS  $m/e$  (ESI) 350 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

20

Example 115

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a) Ethyl 2-bromo-3-(2-butynyl)-5-cyano-3H-imidazole-4-carboxylate

25 4.56 ml of sulfuric acid was added to 170 ml of ethanol containing 16.80 g of 2-bromo-1H-imidazole-4,5-dicarbonitrile [CAS No. 50847-09-1], and the mixture was heated under reflux for 48 hours. The solution was cooled, and then 500 ml of ethyl acetate and 200 ml of water were added thereto. The organic layer was dried over anhydrous  
30 magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in N,N-dimethylformamide, and 14.1 g of potassium carbonate and 8.6 ml of 2-butynyl bromide were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. 500 ml of

ethyl acetate was added to the solution, and the mixture was washed three times with 300 ml of water, and then with 300 ml of a saturated sodium chloride solution. Then, the solution was dried over anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 4.09 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (9:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 4.47 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.16 (s, 2H)

(b) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-4-cyano-5-ethoxycarboxyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

4.09 g of ethyl

2-bromo-3-(2-butynyl)-5-cyano-3H-imidazole-4-carboxylate was combined with 7.70 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate, and the mixture was heated to 150°C with stirring for 50 minutes. The reaction mixture was dissolved in toluene. The mixture was purified by silica gel column chromatography. Thus, 4.47 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.08-3.13 (m, 4H) 3.57-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H)

(c) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-thiocarbamoyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

5 ml of an aqueous solution of 50% ammonium sulfide was added to a 20-ml ethanol solution containing 0.80 g of t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-4-cyano-5-ethoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]

piperazine-1-carboxylate, and the mixture was heated at 60°C for 14 hours. 100 ml of ethyl acetate and 50 ml of water were added to the mixture, and the organic layer was washed successively with 50 ml of water and 50 ml of a saturated sodium chloride solution. The reaction

solution was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.58 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.54-3.59 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.41 (br.s, 1H) 8.88 (br.s, 1H)

(d) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-methylsulfanylc carbonimidoyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.235 of trimethyl oxonium tetrafluoroborate was added to a 20-ml dichloromethane solution of 0.58 g of t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-thiocarbamoyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. 50 ml of dichloromethane was added to the solution, and the mixture was washed with 20 ml of a saturated sodium bicarbonate solution. The mixture was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give 0.55 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.39 (s, 3H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

(e) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-methylsulfanylc carbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

5 ml of a 2N aqueous solution of hydrochloric acid was added to a 30-ml ethanol solution of 0.55 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-methylsulfanylc carbonimidoyl-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate, and the mixture was heated at 60°C for 5 hours. After the reaction



solution had been concentrated under reduced pressure, 25 ml of ethyl acetate and 1N sodium hydroxide solution were added thereto. The aqueous layer was extracted with 25 ml of ethyl acetate, and the organic layers were combined together. The mixture was washed with 10 ml of a saturated sodium chloride solution containing 1 ml of 1N sodium hydroxide solution, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solution was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 10 ml of dichloromethane, and 0.10 ml of triethylamine and 0.256 g of di-*t*-butyl dicarbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 15 hours, and then 25 ml of ethyl acetate was added thereto. The mixture was washed successively with 10 ml of 0.1N hydrochloric acid, 10 ml of a saturated sodium bicarbonate solution, and 10 ml of a saturated sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.15 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.40 (s, 3H) 3.16-3.20 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

(f) *t*-Butyl

4-[1-(2-butyne)-5-ethoxycarbonyl-4-hydroxymethyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.187 g of mercury (II) acetate and 0.090 of sodium borohydride were added to 8 ml of an ethanol solution containing 0.265 g of *t*-butyl 4-[1-(2-butyne)-5-ethoxycarbonyl-4-methylsulfonyl carbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. After 0.187 g of mercury (II) acetate and 0.090 of sodium borohydride had been added to the solution, the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. 100 ml of ethyl acetate and 50 ml of 0.5N hydrochloric acid

were added to the solution, and the organic layer was washed successively with 50 ml of water and 50 ml of a saturated sodium chloride solution. The mixture was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. 0.172 g of the starting material was collected from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1). Then, 0.061 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:4).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.41 (t, J=4.8Hz, 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.36 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.75 (d, J=4.8Hz, 2H) 4.81 (q, J=2.3Hz, 2H)

(g) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-formyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.120 g of manganese dioxide was added to a 2-ml dichloromethane solution of 0.061 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-hydroxymethyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The reaction solution was filtered through celite, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.055 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (7:3).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.23-3.26 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.45 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 10.36 (s, 1H)

(h) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.05 ml of methylhydrazine was added to a 2.5-ml ethanol solution of 0.055 g of t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-formyl-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate. The mixture was stirred at 80°C for 15 hours, and then heated at 130°C for 14 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. Then, the residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.035 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (1:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 387.4 (MH<sup>+</sup>)

(i)

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

0.4 ml of trifluoroacetic acid was added to a 0.4-ml dichloromethane solution of 0.0351 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for one hour. The solvent was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.0295 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 287.09 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 116

5-Benzyloxymethyl-3-(2-butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a)

5-Benzyloxymethyl-4-oxo-4,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-1-sulfonic acid dimethylamide

2.08 g of triethylamine, 2.80 g of N,N-dimethyl sulfamoyl chloride, and 0.22 g of 4-dimethylaminopyridine were added to 50 ml of a dichloromethane solution of 3.04 g of 5-benzyloxy methylimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one [CAS NO. 82137-50-6] (R. Paul Gagnier, Michael J. Halat, and Brian A. Otter Journal of Heterocyclic Chemistry, 21, p481, 1984), and the mixture was heated under reflux for 4 hours. 250 ml of ethyl acetate was added to the solution, and the mixture was washed successively with 50 ml of an aqueous solution of 1N hydrochloric acid, 50 ml of a saturated sodium bicarbonate solution, and 50 ml of a saturated sodium chloride solution. The mixture was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 2.86 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:3).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.98 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 8.46 (s, 1H)

(b)

5-Benzyloxymethyl-2-chloro-4-oxo-4,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-1-sulfonic acid dimethylamide

5.3 ml of n-butyl lithium (2.0 M cyclohexane solution) was added to a 150-ml tetrahydrofuran solution of 3.34 g of 5-benzyloxymethyl-4-oxo-4,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-1-sulfonic acid dimethylamide under a nitrogen atmosphere at -78°C, and the mixture was stirred at -78°C for one hour. Then, 20 ml of a tetrahydrofuran solution of 3.26 g of hexachloroethane was added to this solution. The mixture was allowed to warm to room temperature. 25 ml of a 5% aqueous solution of ammonium chloride was added to the solution, and the mixture was extracted with 50 ml of ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 25 ml of water and 25 ml of a saturated sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic liquid was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography.

Thus, 2.31 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (2:3).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  3.12 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.48 (s, 1H)

(c) t-Butyl

4-(6-benzyloxymethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 2.31 g of 5-benzyloxymethyl-2-chloro-4-oxo-4,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-1-sulfonic acid dimethylamide and 4.49 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate was heated at 150°C under nitrogen atmosphere for 2.5 hours. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.94 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  3.54-3.58 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 4.68 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 12.58 (br.s, 1H)

(d) t-Butyl

4-[6-benzyloxymethyl-1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.74 g of potassium carbonate and 0.078 g of 2-butynyl bromide were added to a 20-ml N,N-dimethylformamide solution of 0.216 g of t-butyl 4-(6-benzyloxymethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Then, 50 ml of ethyl acetate was added to the solution. The organic layer was washed three times with 20 ml of water, and then with 10 ml of a saturated sodium chloride solution. The solution was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.139 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.61-3.66 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.10 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H) 8.18 (s, 1H)

(e)

5 5-Benzyloxymethyl-3-(2-butylnyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

0.0043 g of the title compound was obtained by treating 0.0073 g of t-butyl

10 4-[6-benzyloxymethyl-1-(2-butylnyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and purifying the product by the same method as used in Example 115(i).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.83 (t, J=2.3Hz, 2H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 4.69 (s, 2H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 393.28 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 117

20 3-(2-Butylnyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

8 ml of a dichloromethane solution of 0.123 g of t-butyl 4-[6-benzyloxymethyl-1-(2-butylnyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate was cooled to  $-78^\circ\text{C}$  under a nitrogen atmosphere, and 1.9 ml of boron trichloride (1.0 M dichloromethane solution) was added thereto. The mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for five hours, and 10 ml of a 1:1 mixed solvent of dichloromethane-methanol was added thereto. The mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for two hours, and then allowed to warm to room temperature. The solvent was concentrated under reduced pressure, and 10 ml of methanol was added thereto. Then, the solution was again concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 3 ml of pyridine, and the mixture was heated under reflux for two hours. 0.3 ml of this solution was concentrated under reduced pressure. The residue was

purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.005 g of the title compound.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

5  $\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.21 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 273.16 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 118

10 2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide hydrochloride

##### (a) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-(2-carbamoylphenoxy)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

15 200 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 2.0 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and 85 mg of salicylamide and 129 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at 20 100°C for 2 hours. After the reaction mixture had been cooled to room temperature, 5.0 ml of water was added thereto. After the mixture had been stirred at room temperature for 1 hour, the white precipitate was collected by filtration. The resulting white solid was washed with water and ether to give of 221 mg of the title compound (89%).

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )

$\delta$  1.43 (s, 9H) 1.79 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H) 3.23-3.27 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 3.48-3.52 (m, 4H) 4.95 (q,  $J=2.5\text{Hz}$ , 2H) 6.59 (td,  $J=8.0$ ,  $1.0\text{Hz}$ , 1H) 6.63 (dd,  $J=8.0$ ,  $1.0\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (ddd,  $J=8.0$ ,  $7.5$ ,  $2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (dd,  $J=7.5$ ,  $2.0\text{Hz}$ , 1H)

30 MS  $m/e$  (ESI) 522 ( $\text{MH}^+$ )

##### (b)

2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide hydrochloride

210 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-(2-carbamoylphenoxy)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was combined with 3.5 ml of methanol and 2.1 ml of 4N hydrochloric acid-ethyl acetate solution.

5 After the mixture had been stirred at room temperature for 4 hours, the reaction solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The resulting residue was washed with ethanol and ethyl acetate to give 177 mg of the title compound (96%).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

10 δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.28-3.32 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.54-3.58 (m, 4H) 5.04 (q, 2.3Hz, 2H) 6.96 (br.t, J=7.0Hz, 1H) 6.99 (br.d, J=8.0Hz, 1H) 7.46 (ddd, J=8.0, 7.0, 1.5Hz, 1H) 7.93 (br.d, J=8.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>-HCl)

#### 15 Example 119

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

(a) 5-Methyl-1-trityl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

78.8 g of 5-methyl-1,5-dihydroimidazo [4,5-d] pyridazin-4-one  
20 [CAS No. 76756-58-6] (Shih-Fong Chen and Raymond P. Panzica, Journal of Organic Chemistry 46, p2467, 1981) was suspended in 2.5 L of dichloromethane at room temperature, and 78.8 of triethylamine was added thereto. 176 g of trityl chloride was added to the mixture, which was then stirred for three hours. 7.5 L of ethyl acetate was added  
25 to the mixture. After being washed successively with 3 L of water and 3 L of a saturated sodium chloride solution, the mixture was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 136.5 g of the title compound was obtained from the fraction eluted  
30 with hexane-ethyl acetate (20:80 to 0:100).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.79 (s, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.07-7.13 (m, 6H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.87 (s, 1H)



(b)

2-Chloro-5-methyl-1-trityl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

220 ml of lithium hexamethyldisilazide (1.0 M tetrahydrofuran solution) was added to a 4-L tetrahydrofuran solution of 68.3 g of 5-methyl-1-trityl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one at -75°C under a nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at -75°C for 1 hour. Then, 200 ml of a tetrahydrofuran solution of 82.3 g of hexachloroethane was added to the solution. The mixture was allowed to warm to -20°C. 5 L of 5% aqueous ammonium chloride was added, and the mixture was extracted with 4 L of ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 5 L of water and 5 L of a saturated sodium chloride solution. The solution was dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was suspended in 150 ml of *t*-butyl methyl ether, and then collected by filtration. The solid was washed twice with 100 ml of *t*-butyl methyl ether to give 69.7 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.78 (s, 3H) 5.81 (s, 1H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.28-7.38 (m, 9H)

(c) *t*-Butyl

4-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

69.7 g of 2-chloro-5-methyl-1-trityl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one was combined with 153.4 g of *t*-butyl piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred and heated to 100°C under nitrogen atmosphere. When the reaction mixture became easily stirrable, the temperature was raised to 150°C. The mixture was kept at this temperature for one hour. The reaction solution allowed to cool and then suspended in 250 ml of *t*-butyl methyl ether. The suspended material was collected by filtration. The solid was washed twice with 200 ml of *t*-butyl methyl ether and three times with 200 ml of water. The solid was again washed twice with 200 ml of *t*-butyl methyl ether, and dried to give 50.3 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 3.56-3.62 (m, 4H) 3.73-3.80 (m, 4H) 3.87 (s, 3H)  
8.16 (s, 1H) 12.65 (br.s, 1H)

(d) t-Butyl

5 4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

43.9 g of potassium carbonate and 27.8 ml of 2-butynyl bromide were successively added to a 5.5-L N,N-dimethylformamide solution of 88.4 g of t-butyl 4-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate at 15°C under a nitrogen atmosphere. The reaction solution was stirred at room temperature for 22 hours, and then poured into 10 L of water. The mixture was extracted with 5 L of ethyl acetate. The organic layer was successively washed twice with 5 L of water, and with 5 L of a saturated sodium chloride solution. The aqueous layer was extracted twice with 3 L of ethyl acetate. The organic layers were combined together, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 54.3 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (3:2 to 3:7).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

(e)

25 3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

200 ml of trifluoroacetic acid was added to 200 ml of a dichloromethane solution containing 54.3 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in 500 ml of ethyl acetate. 1 L of 10% aqueous sodium bicarbonate solution was gradually added. Then,

1 L of ethyl acetate and 500 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution were added to the solution. The organic layer was separated. Then, the aqueous layer was extracted five times with 1 L of dichloromethane. The organic layers were combined together, washed with 500 ml of an aqueous solution of 2N sodium hydroxide, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was recrystallized from ethyl acetate to give 30.5g of the crystalline title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

10        δ 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.05-3.09 (m, 4H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 3H)

#### Example 119-2

15        3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one toluene-4-sulfonate

98.7 mg of 3-(2-butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one was dissolved in 1 ml of ethanol, and then 1 ml of an ethanol solution of 101 mg of p-toluenesulfonic acid monohydrate was added thereto while the solution was being stirred. 20 The mixture was cooled with ice for two hours while being stirred. The precipitate was collected by filtration, and then dried under reduced pressure at 50°C for one hour to give 153.2 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

25        δ 1.79 (t, J = 2 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.25-3.35 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 3.70 (s, 3H) 5.13 (d, J = 2 Hz, 2H) 7.10 (d, J = 8 Hz, 2H) 7.47 (d, J = 8 Hz, 2H) 8.25 (s, 1H) 8.79 (br.s, 2H)

Furthermore, 107.95 mg of the title compound was recrystallized from acetone, yielding 84.9 mg of crystalline product.

#### 30        Example 120

2-(3-Aminopiperidin-1-yl)-3-(2-butynyl)-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a)        9H-fluoren-9-ylmethyl

3-t-butoxycarbonylaminopiperidine-1-carboxylate

1.84 g of diisopropylethylamine and 4.71 g of diphenylphosphorylazide were added to 10 ml of a t-butanol solution of 5.01 g of 9H-fluoren-9-ylmethyl 3-carboxypiperidine-1-carboxylate, and the mixture was heated at 60°C under a nitrogen atmosphere for 18 hours. The reaction solution was cooled, and 150 ml of ethyl acetate was added thereto. The organic layer was washed successively with 100 ml of 5% aqueous sulfuric acid, 100 ml of 5% aqueous sodium bicarbonate solution, 100 ml of water, and 100 ml of a saturated sodium chloride solution, and then dried over anhydrous magnesium sulfate. The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.88 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 1.45-1.72 (m, 3H) 1.82-1.87 (br.s, 1H) 3.09-3.30 (br.s, 2H) 3.58 (br.s, 2H) 3.82-3.98 (br.s, 1H) 4.24 (t, J=7.2 Hz, 1H) 4.27-4.48 (br.s, 2H) 4.52-4.59 (br.s, 1H) 7.32 (dd, J=10.3, 10.0 Hz, 2H) 7.39 (t, J=10.0 Hz, 2H) 7.59 (d, J=10.0 Hz, 2H) 7.75 (d, J=10.3 Hz, 2H)

(b) t-Butyl piperidin-3-ylcarbamate

25 ml of diethylamine was added to 250 ml of an ethanol solution of 1.88 g of 9H-fluoren-9-ylmethyl 3-t-butoxycarbonylaminopiperidine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After the solution had been concentrated under reduced pressure, the residue was dissolved in a mixture consisting of 150 ml of toluene and 100 ml of 10% aqueous citric acid solution. The aqueous layer was made alkaline with a 5N aqueous sodium hydroxide solution, and then extracted twice with 100 ml of dichloromethane. The organic layers were combined together, dried over anhydrous magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give 0.79 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.45 (s, 9H) 1.41-1.53 (m, 2H) 1.65-1.72 (m, 1H) 1.79-1.86 (m, 1H) 2.48-2.56 (m, 1H) 2.64-2.70 (m, 1H) 2.78-2.86 (m, 1H) 3.06 (dd,  $J=12.0, 4.0$  Hz, 1H) 3.48-3.62 (br.s, 1H) 4.71-4.88 (br.s, 1H)

(c)

5 2-(3-Aminopiperidin-1-yl)-3-(2-butyryl)-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

0.020 g of 2-chloro-5-methyl-1-trityl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-4-one and 0.040 g of t-butyl piperidin-3-ylcarbamate were combined together, and the mixture was heated under a nitrogen atmosphere at 150°C for 1 hour. The reaction mixture was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.016 g of t-butyl [1-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperidin-3-yl]carbamate was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate. 0.0080 g of this compound was dissolved in 0.6 ml of N,N-dimethylformamide, and then 0.0038 g of potassium carbonate and 0.003 ml of 2-butyryl bromide were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was partitioned between 1 ml of ethyl acetate and 1 ml of water, and the organic layer was concentrated. The residue was dissolved in 0.5 ml of dichloromethane, and then 0.5 ml of trifluoroacetic acid was added thereto. After 1 hour, the reaction solution was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.0046 g of the title compound.

25  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.74-1.80 (br.s, 1H) 1.82 (br.s, 3H) 1.96-2.19 (br.m, 3H) 3.43-3.79 (br.m, 5H) 3.86 (s, 3H) 5.05 (br.d,  $J=16.0$  Hz, 1H) 5.23 (br.d,  $J=16.0$  Hz, 1H) 8.15 (s, 1H)

30 Example 121

2-(3-Aminopiperidin-1-yl)-5-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

0.0034 g of the title compound was obtained using 0.0080 g of

t-butyl

[1-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperidin-3-yl]-carbamate and 0.004 ml of 4-bromo-2-methyl-2-butene by the same method as used in Example 120.

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.66-1.74 (br.s, 1H) 1.76 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 1.96-2.20 (br.m, 3H) 3.20-3.79 (br.m, 5H) 3.85 (s, 3H) 4.90-5.05 (m, 2H) 5.37-5.42 (m, 1H) 8.15 (s, 1H)

10 Example 122

2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide

53.0 g of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-(2-carbamoylphenoxy)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-15 -1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 160 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was stirred at room temperature for one hour. 1250 ml of a 2 M aqueous sodium hydroxide solution was added drop wise to the reaction solution, and the mixture was stirred at room temperature for one hour and 50 minutes. The resulting white  
20 precipitate was collected by filtration. The white solid was washed with water and then with ethanol, and dried at 60°C overnight to give 42.8 g of the title compound.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$

25  $\delta$  1.78 (t,  $J=2.4$  Hz, 3H) 2.82-2.86 (m, 4H) 3.18-3.22 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 4.91 (q, 2.4 Hz, 2H) 6.58 (td,  $J=8.4$ , 1.2 Hz, 1H) 6.63 (dd,  $J=8.0$ , 0.8 Hz, 1H) 7.14 (ddd,  $J=8.0$ , 7.2, 2.0 Hz, 1H) 7.80 (dd,  $J=7.6$ , 2.0 Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 422 ( $\text{MH}^+$ )

30 Example 123

7-(2-Butynyl)-2-(3-hydroxypropylsulfanyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

7 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro  
 -1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of  
 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 20  $\mu$ l of 3-mercapto-1-propanol and  
 6 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred  
 5 at room temperature for five hours. A saturated ammonium chloride  
 solution was added to the reaction solution, and the mixture was  
 extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and  
 0.5 ml of 5N aqueous hydrochloric acid was added to the residue. The  
 mixture was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue  
 10 was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography  
 (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1%  
 trifluoroacetic acid)) to give 3.15 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 377 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

15 Example 124

7-(2-Butynyl)-2-(2-hydroxypropylsulfanyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

1.70 mg of the title compound was obtained by using  
 1-mercapto-2-propanol, instead of 3-mercapto-1-propanol, by the same  
 20 method as used in Example 123.

MS *m/e* (ESI) 377 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 125

25 7-(2-Butynyl)-2-(2,3-dihydroxypropylsulfanyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

2.63 mg of the title compound was obtained by using  
 3-mercapto-1,2-propanediol, instead of 3-mercapto-1-propanol, by the  
 same method as used in Example 123.

MS *m/e* (ESI) 393 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

30

Example 126

3-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]propionic acid trifluoroacetate

7 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]  
piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of  
1-methyl-2-pyrrolidone, and then 20  $\mu$ l of 3-mercaptopropionic acid and  
6 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred  
at room temperature for five hours. A saturated ammonium chloride  
solution was added to the reaction solution, and the mixture was  
extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and  
the residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid. The  
solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue  
was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography  
(using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1%  
trifluoroacetic acid)) to give 4.60 mg. of the title compound.

MS m/e (ESI) 391 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 127

2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-  
purin-2-ylsulfanyl]propionic acid trifluoroacetate

6.10 mg of the title compound was obtained by using  
2-mercaptopropionic acid, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the  
same method as used in Example 126.

MS m/e (ESI) 391 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 128

2-s-Butylsulfanyl-7-(2-butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-di-  
hydropurin-6-one trifluoroacetate

4.68 mg of the title compound was obtained by using butane-2-thiol,  
instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in  
Example 126.

MS m/e (ESI) 375 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 129

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-propylsulfanyl-1,7-dih



7-(2-butynyl)-1-methyl-2-cyclopentylsulfanyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

4.61 mg of the title compound was obtained by using propane-1-thiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

5 MS m/e (ESI) 361 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 1307-(2-Butynyl)-1-methyl-2-cyclopentylsulfanyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

10 5.15 mg of the title compound was obtained by using cyclopentanethiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS m/e (ESI) 387 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 1317-(2-Butynyl)-2-dodecylsulfanyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

15 4.96 mg of the title compound was obtained by using dodecane-1-thiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in  
20 Example 126.

MS m/e (ESI) 487 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 1322-(2-Aminoethylsulfanyl)-7-(2-butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

25 3.98 mg of the title compound was obtained by using 2-aminoethanethiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS m/e (ESI) 362 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

30

Example 1337-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(thiophen-2-ylsulfanyl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

5.11 mg of the title compound was obtained by using thiophene-2-thiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS  $m/e$  (ESI) 401 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 134

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(1H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate.

2.54 mg of the title compound was obtained by using 1H-[1,2,4]triazole-3-thiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS  $m/e$  (ESI) 386 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 135

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(pyridin-4-ylsulfanyl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

0.77 mg of the title compound was obtained by using pyridine-4-thiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS  $m/e$  (ESI) 396 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 136

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-phenylsulfanyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

1.44 mg of the title compound was obtained by using benzene thiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS  $m/e$  (ESI) 395 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 137

(R)-2-Amino-3-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]propionic acid trifluoroacetate

4.38 mg of the title compound was obtained by using L-cystine,

instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS *m/e* (ESI) 406 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

5 Example 138

7-(2-Butynyl)-2-(2-methylpropylsulfanyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

4.52 mg of the title compound was obtained by using 2-methylpropane-1-thiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS *m/e* (ESI) 375 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 139

7-(2-Butynyl)-2-(1,2-dimethylpropylsulfanyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

3.03 mg of the title compound was obtained by using 3-methylbutane-2-thiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS *m/e* (ESI) 389 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 140

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

3.60 mg of the title compound was obtained by using pyrimidine-2-thiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS *m/e* (ESI) 397 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

30 Example 141

7-(2-Butynyl)-2-(1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

5.75 mg of the title compound was obtained by using

1H-imidazole-2-thiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS *m/e* (ESI) 385 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

5 Example 142

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(thiazol-2-ylsulfanyl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

3.86 mg of the title compound was obtained by using thiazole-2-thiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in  
10 Example 126.

MS *m/e* (ESI) 402 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 143

7-(2-Butynyl)-2-(furan-2-ylmethylsulfanyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

4.84 mg of the title compound was obtained by using (furan-2-yl)methanethiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS *m/e* (ESI) 399 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

20 Example 144

2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]acetamide trifluoroacetate

1.86 mg of the title compound was obtained by using  
25 2-mercaptoacetamide, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

MS *m/e* (ESI) 376 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 145

30 7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(thiophen-2-ylmethylsulfanyl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

3.35 mg of the title compound was obtained by using (thiophen-2-yl)methanethiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by

the same method as used in Example 126.

MS  $m/e$  (ESI) 415 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 146

5 7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-[1-(thiophen-2-yl)ethylsulfanyl]-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

0.51 mg of the title compound was obtained by using 1-(thiophen-2-yl)ethanethiol, instead of 3-mercaptopropionic acid, by the same method as used in Example 126.

10 MS  $m/e$  (ESI) 429 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 147

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

15 5 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 10 mg of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol and 8 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for five  
20 hours. A saturated ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid. The solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high  
25 performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.75 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 399 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

30 Example 148

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-(4-methylpyrimidin-2-ylsulfanyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

4.00 mg of the title compound was obtained by using

4-methylpyrimidine-2-thiol, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 411 ( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

5 Example 149

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(pyrazin-2-ylsulfanyl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

4.00 mg of the title compound was obtained by using pyrazine-2-thiol, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 411 ( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 150

15 2-(Benzothiazol-2-ylsulfanyl)-7-(2-butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

0.07 mg of the title compound was obtained by using benzothiazole-2-thiol, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 452 ( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

20 Example 151

2-(1H-benzimidazol-2-ylsulfanyl)-7-(2-butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

3.18 mg of the title compound was obtained by using 1H-benzimidazole-2-thiol, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 435 ( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 152

30 2-(5-Amino-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-7-(2-butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

3.62 mg of the title compound was obtained by using 5-amino-[1,3,4]thiadiazole-2-thiol, instead of

1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 418 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

5 Example 153

6-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]nicotinic acid trifluoroacetate

1.01 mg of the title compound was obtained by using 6-mercaptonicotinic acid, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 440 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 154

15 7-(2-Butynyl)-2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

4.14 mg of the title compound was obtained by using 4-methoxybenzenethiol, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 425 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

20 Example 155

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-(4-nitrophenylsulfanyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

1.52 mg of the title compound was obtained by using 4-nitrobenzenethiol, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 440 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 156

30 N-[2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]ethyl]acetamide trifluoroacetate

2.39 mg of the title compound was obtained by using N-(2-mercaptoethyl)acetamide, instead of

1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 404 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

5 Example 157

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-(5-methyl-[1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

1.24 mg of the title compound was obtained by using 5-methyl-[1,3,4]thiadiazole-2-thiol, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 417 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 158

15 7-(2-Butynyl)-2-(4,6-dimethylpyrimidin-2-ylsulfanyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

3.11 mg of the title compound was obtained by using 4,6-dimethylpyrimidine-2-thiol, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 425 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 159

25 7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-(4-methylthiazol-2-ylsulfanyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

4.01 mg of the title compound was obtained by using 4-methylthiazol-2-thiol, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 416 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

30 Example 160

2-(Benzoxazol-2-ylsulfanyl)-7-(2-butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate



0.84 mg of the title compound was obtained by using benzoxazole-2-thiol, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 436 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

5

#### Example 161

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-([1,3,4]thiadiazol-2-ylsulfanyl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

1.95 mg of the title compound was obtained by using [1,3,4]thiadiazole-2-thiol, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 403 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 162

15 2-Allylsulfanyl-7-(2-butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

2.85 mg of the title compound was obtained by using allyl mercaptan, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

20 MS *m/e* (ESI) 359 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 163

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-(3-methylsulfanylphenylamino)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

25 1.32 mg of the title compound was obtained by using 3-methylsulfanylphenylamine, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS *m/e* (ESI) 424 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

30

#### Example 164

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(thiomorpholin-4-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

5.33 mg of the title compound was obtained by using thiomorpholine, instead of 1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS  $m/e$  (ESI) 388 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

5

#### Example 165

2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]-2-methylpropionic acid trifluoroacetate

1.63 mg of the title compound was obtained by using  
2-mercapto-2-methylpropionic acid, instead of  
1-methyl-1H-imidazole-2-thiol, by the same method as used in Example 147.

MS  $m/e$  (ESI) 405 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 166

7-(2-Butynyl)-2-(N-isopropylmethylamino)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl  
]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of  
1-methyl-2-pyrrolidone, and then 30  $\mu$ l of N-isopropylmethylamine was added thereto. After the mixture was stirred at 80°C for 12 hours, the reaction solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The resulting residue was dissolved in 0.60 ml of trifluoroacetic acid.  
The solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.66 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 358 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

30

#### Example 167

3-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzonitrile trifluoroacetate

5 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 5 mg of 3-cyanophenol and 8 mg of sodium hydride were added thereto. The mixture was stirred at 90°C for three hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.02 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 404 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 168

4-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzonitrile trifluoroacetate

2.76 mg of the title compound was obtained by using 4-cyanophenol, instead of 3-cyanophenol, by the same method as used in Example 167.

MS m/e (ESI) 404 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 169

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(3-tolyloxy)-1,7-dihydro-6-one trifluoroacetate

3.14 mg of the title compound was obtained by using 3-methylphenol, instead of 3-cyanophenol, by the same method as used in Example 167.

MS m/e (ESI) 393 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 170

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-(2-methylsulfanyphenoxy)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

3.50 mg of the title compound was obtained by using 2-methylsulfanyphenol, instead of 3-cyanophenol, by the same method as used in Example 167.

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 171

3-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzoic acid trifluoroacetate

5 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-

1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 10 mg of ethyl

3-hydroxybenzoate were dissolved in 0.2 ml of N-methylpyrrolidone, and

then 8 mg of sodium hydride was added thereto. The mixture was stirred

at 90°C for 3 hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction

solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic

layer was concentrated, and the residue was dissolved in a mixture

consisting of 0.4 ml of ethanol and 0.1 ml of a 5N aqueous sodium

hydroxide solution. The mixture was stirred at 50°C overnight. 1N

hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture

was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated,

and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution

was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high

performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile

phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.09 mg of the

title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 423 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 172

4-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzoic acid trifluoroacetate

1.55 mg of the title compound was obtained by using ethyl

4-hydroxybenzoate, instead of 3-hydroxybenzoic acid, by the same method

as used in Example 171.

MS  $m/e$  (ESI) 423 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 173

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(2-tolyloxy)-1,7-dihyd  
ropurin-6-one trifluoroacetate

7 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-  
 5 1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of  
 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 5 mg of 2-methylphenol and 8 mg of  
 potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at  
 90°C for five hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction  
 solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic  
 10 layer was concentrated, and the residue was dissolved in  
 trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue  
 was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography  
 (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1%  
 trifluoroacetic acid)) to give 4.40 mg of the title compound.

15 MS m/e (ESI) 393 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 174

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(4-tolyloxy)-1,7-dihyd  
ropurin-6-one trifluoroacetate

20 3.95 mg of the title compound was obtained by using 4-methylphenol,  
 instead of 2-methylphenol, by the same method as used in Example 173.

MS m/e (ESI) 393 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 175

25 7-(2-Butynyl)-2-(2-methoxyphenoxy)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7  
-dihdropurin-6-one trifluoroacetate

5.24 mg of the title compound was obtained by using 2-methoxyphenol,  
 instead of 2-methylphenol, by the same method as used in Example 173.

MS m/e (ESI) 409 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

30

Example 176

7-(2-Butynyl)-2-(3-methoxyphenoxy)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7  
-dihdropurin-6-one trifluoroacetate

2.84 mg of the title compound was obtained by using 3-methoxyphenol, instead of 2-methylphenol, by the same method as used in Example 173.

MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

5 Example 177

7-(2-Butynyl)-2-(4-methoxyphenoxy)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

5.61 mg of the title compound was obtained by using 4-methoxyphenol, instead of 2-methylphenol, by the same method as used in Example 173.

10 MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 178

4-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzenesulfonamide trifluoroacetate

15 4.21 mg of the title compound was obtained by using 4-hydroxybenzenesulfonamide, instead of 2-methylphenol, by the same method as used in Example 173.

MS  $m/e$  (ESI) 458 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

20 Example 179

4-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]-3-methoxybenzonitrile trifluoroacetate

4.24 mg of the title compound was obtained by using 4-hydroxy-3-methoxybenzonitrile, instead of 2-methylphenol, by the same method as used in Example 173.

25 MS  $m/e$  (ESI) 434 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 180

30 2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzonitrile trifluoroacetate

5.26 mg of the title compound was obtained by using 2-cyanophenol, instead of 2-methylphenol, by the same method as used in Example 173.

MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 181

4-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

5 4.80 mg of the title compound was obtained by using 4-hydroxybenzamide, instead of 2-methylphenol, by the same method as used in Example 173.

MS *m/e* (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

10 Example 182

Ethyl

2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzoate trifluoroacetate

15 4.38 mg of the title compound was obtained by using ethyl 2-hydroxybenzoate, instead of 2-methylphenol, by the same method as used in Example 173.

MS *m/e* (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 183

20 7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(pyrimidin-2-yloxy)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

1.12 mg of the title compound was obtained by using pyrimidin-2-ol, instead of 2-methylphenol, by the same method as used in Example 173.

MS *m/e* (ESI) 381 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

25

Example 184

7-(2-Butynyl)-2-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yloxy)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

30 0.66 mg of the title compound was obtained by using 4,6-dimethylpyrimidin-2-ol, instead of 2-methylphenol, by the same method as used in Example 173.

MS *m/e* (ESI) 409 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 185

3-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

6 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 10 mg of ethyl 3-hydroxybenzoate were dissolved in 0.2 ml of N-methylpyrrolidone, and then 10 mg of potassium carbonate was added thereto. The mixture was stirred at 90°C for 3 hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 1.0 ml of ammonia (7N methanol solution). The mixture was stirred at 50°C overnight. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.91 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 186

4-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]-3,5-dimethylbenzoic acid trifluoroacetate

7 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 8 mg of 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzoic acid and 8 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at 100°C for 2 hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 2.71 mg of the



title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 451 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 187

5 4-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]-3-fluorobenzoic acid trifluoroacetate

3.49 mg of the title compound was obtained by using  
3-fluoro-4-hydroxybenzoic acid, instead of  
4-hydroxy-3,5-dimethylbenzoic acid, by the same method as used in  
10 Example 186.

MS  $m/e$  (ESI) 441 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 188

15 [4-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]phenyl]acetic acid trifluoroacetate

3.45 mg of the title compound was obtained by using  
(4-hydroxyphenyl)acetic acid, instead of  
4-hydroxy-3,5-dimethylbenzoic acid, by the same method as used in  
Example 186.

20 MS  $m/e$  (ESI) 437 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 189

[2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]phenyl]acetic acid trifluoroacetate

25 1.34 mg of the title compound was obtained by using  
(2-hydroxyphenyl)acetic acid, instead of  
4-hydroxy-3,5-dimethylbenzoic acid, by the same method as used in  
Example 186.

MS  $m/e$  (ESI) 437 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

30

Example 190

2-(2-Acetylphenoxy)-7-(2-butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

1.99 mg of the title compound was obtained by using 1-(2-hydroxyphenyl)ethanone, instead of 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzoic acid, by the same method as used in Example 186.

5 MS m/e (ESI) 421 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 191

7-(2-Butynyl)-2-(2,6-difluorophenoxy)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

10 5.26 mg of the title compound was obtained by using 2,6-difluorophenol, instead of 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzoic acid, by the same method as used in Example 186.

MS m/e (ESI) 415 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

15 Example 192

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-pentafluorophenoxy-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

5.61 mg of the title compound was obtained by using 2,3,4,5,6-pentafluorophenol, instead of 4-hydroxy-3,5-dimethylbenzoic acid, by the same method as used in Example 186.

MS m/e (ESI) 469 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 193

25 7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-[4-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenoxy]-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

30 30 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 15 mg of 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine and 11 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at 100°C for 2.5 hours. Water was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue

was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 23.7 mg of the title compound.

5 MS m/e (ESI) 476 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 194

2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]-N-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]benzamide  
10 trifluoroacetate

3.05 mg of the title compound was obtained by using 2-hydroxy-N-[2-(piperidin-1-yl)ethyl]benzamide by the same method as used in Example 193.

MS m/e (ESI) 533 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

15

#### Example 195

5-Acetyl-2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

0.82 mg of the title compound was obtained by using 5-acetyl salicylamide, instead of 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine, by the same method as used in Example 193.

MS m/e (ESI) 464 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 196

25 2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylsulfanyl]benzoic acid trifluoroacetate

0.70 mg of the title compound was obtained by using thiosalicylic acid, instead of 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine, by the same method as used in Example 193.

30 MS m/e (ESI) 439 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 197

6-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-

purin-2-ylamino]nicotinamide trifluoroacetate

1.43 mg of the title compound was obtained by using 6-amino-nicotinamide, instead of 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine, by the same method as used in Example 193.

5 MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 1983-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]pyridine-2-carboxylic amide trifluoroacetate

10 1.44 mg of the title compound was obtained by using 3-hydroxy picolinamide, instead of 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine, by the same method as used in Example 193.

MS m/e (ESI) 423 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

15 Example 199N-t-butyl-2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylamino]benzamide trifluoroacetate

0.87 mg of the title compound was obtained by using 2-amino-N-t-butylbenzamide, instead of

20 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine, by the same method as used in Example 193.

MS m/e (ESI) 477 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Examples 200 and 20125 2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-ylamino]benzamide trifluoroacetate

1.36 mg of the polar compound of the title compound and 0.39 mg of the non-polar compound of the title compound were obtained by using 2-aminobenzamide, instead of 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine, by the same method as used in Example 193.

30 MS m/e (ESI) 477 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 202

N-[3-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]phenyl]acetamide trifluoroacetate

10.79 mg of the title compound was obtained by using 3-acetamidophenol, instead of 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine, by the same method as used in Example 193.

MS m/e (ESI) 436(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 203

N-[4-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]phenyl]acetamide trifluoroacetate

11.38 mg of the title compound was obtained by using 4-acetamidophenol, instead of 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine, by the same method as used in Example 193.

MS m/e (ESI) 436(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 204

2-[N-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]methylamino]benzoic acid trifluoroacetate

3.48 mg of the title compound was obtained by using N-methylanthranilic acid, instead of 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine, by the same method as used in Example 193.

MS m/e (ESI) 436(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 205

2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzoic acid trifluoroacetate

25.75 mg of the title compound was obtained by using salicylic acid, instead of 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine, by the same method as used in Example 193.

MS m/e (ESI) 423(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 206

2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-

purin-2-ylamino]benzenesulfonamide trifluoroacetate

0.91 mg of the title compound was obtained by using  
2-aminobenzenesulfonamide, instead of  
1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine, by the same method as used in Example  
193.

MS *m/e* (ESI) 457 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 2072-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl sulfanyl]benzoic acid ethyl ester trifluoroacetate

0.66 mg of the title compound was obtained by using ethyl  
thiosalicylate, instead of 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine, by the  
same method as used in Example 193.

MS *m/e* (ESI) 467 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 2083-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]pyridine-2-carboxylic acid trifluoroacetate

4.36 mg of the title compound was obtained by using  
3-hydroxypicolinic acid, instead of 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine,  
by the same method as used in Example 193.

MS *m/e* (ESI) 424 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 209N-[2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]phenyl]acetamide trifluoroacetate

0.126 mg of the title compound was obtained by using  
2-acetamidophenol, instead of 1-(4-hydroxybenzoyl)pyrrolidine, by the  
same method as used in Example 193.

MS *m/e* (ESI) 436 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 2102-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-

purin-2-yloxy]-N,N-dimethylbenzamide trifluoroacetate

100 mg of salicylic acid and 0.76 ml of a 2 M tetrahydrofuran solution of dimethylamine were dissolved in 1 ml of N,N-dimethylformamide, and then 109  $\mu$ l of diethyl cyanophosphonate and 250  $\mu$ l of triethylamine were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 5.5 hours. Water was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and 20 mg of 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylic acid t-butyl ester, potassium carbonate and 1 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone were added to a one-third aliquot of the residue. The mixture was stirred at 150°C for 1.5 hours. Water was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.06 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 450 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 2117-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-[2-(thiazolidine-3-carbonyl)phenoxy]-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

2.10 mg of the title compound was obtained by using thiazolidine, instead of dimethylamine, by the same method as used in Example 210.

MS *m/e* (ESI) 494 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 2127-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-[2-(pyrrolidine-1-carbonyl)phenoxy]-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

6.86 mg of the title compound was obtained by using pyrrolidine, instead of dimethylamine, by the same method as used in Example 210.

MS *m/e* (ESI) 476 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 213

7-(2-Butynyl)-1-methyl-2-[2-(morpholine-4-carbonyl)phenoxy]-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

5        3.63 mg of the title compound was obtained by using morpholine, instead of dimethylamine, by the same method as used in Example 210.

MS *m/e* (ESI) 492 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 214

10    [7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]acetonitrile trifluoroacetate

Example 215

15    [7-(2-butynyl)-2-cyanomethyl-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-purin-2-yl]acetonitrile trifluoroacetate

8 mg of 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylic acid *t*-butyl ester was dissolved in 0.8 ml of acetonitrile, and then 8 mg of sodium hydride was added thereto. The mixture was stirred at 60°C for three hours.  
 20    1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile  
 25    phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.85 mg and 2.20 mg of the title compounds (Examples 214 and 215), respectively.

(Example 214) MS *m/e* (ESI) 326 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

(Example 215) MS *m/e* (ESI) 367 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

30    Example 216

7-(2-butynyl)-1-methyl-2-(2-oxopropyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

8 mg of *t*-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-



dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.8 ml of acetone, and then 8 mg of sodium hydride was added thereto. The mixture was stirred at 60°C for three hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.17 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 343 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 217

#### 7-(2-Butynyl)-2-ethynyl-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

50 µl of trimethylsilylacetylene was dissolved in 1.0 ml of tetrahydrofuran, and then 0.27 ml of n-butyl lithium (1.56 M hexane solution) was added thereto at -78°C. The mixture was stirred at 0°C for 15 minutes, and then 1.0 ml of a tetrahydrofuran solution of 10 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was added to the reaction solution. After the mixture had been stirred at room temperature for 30 minutes, a saturated ammonium chloride solution was added to the reaction solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 1.0 ml of methanol. 10 mg of potassium carbonate was added to the solution. After the mixture had been stirred at room temperature for 1 hour, a saturated ammonium chloride solution was added to the reaction solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.06 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 311 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 218

7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-2-(propane-2-sulfinyl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

6 mg of *t*-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 20  $\mu\text{l}$  of 2-propanethiol and 6 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for five hours. A saturated ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 0.30 ml of dichloromethane. The mixture was cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . 5 mg of *m*-chloroperbenzoic acid was added to the mixture, and the resulting mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 15 minutes. A saturated sodium sulfite solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 0.40 ml of trifluoroacetic acid. The solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.89 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 377 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 219

N-acetyl-N-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]acetamide trifluoroacetate

8 mg of *t*-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of a 20% aqueous ammonia, and the mixture was stirred at  $80^\circ\text{C}$  for 5 hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in 0.4 ml of pyridine. 0.05 ml of acetic anhydride was added

to the mixture. The resulting mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.49 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 386 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 220

10 N-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]acetamide trifluoroacetate

8 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of 20% aqueous ammonia, and the mixture was stirred at 80°C for 5 hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in 0.4 ml of pyridine. 0.05 ml of acetic anhydride was added to the solution. The mixture was stirred at room temperature for 48 hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in methanol. 10 mg of potassium carbonate was added to the solution. The mixture was stirred at room temperature for 6 hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.36 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 344 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 221

30 [7-(2-Butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]acetonitrile trifluoroacetate

8 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 50  $\mu$ l of hydroxy acetonitrile

and 5 mg of sodium hydride were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for one hour. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 2.12 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 342 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 222

N-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]guanidine trifluoroacetate

7 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 10 mg of guanidine was added thereto. The mixture was stirred at 90°C for 12 hours. The reaction solution was concentrated, and the residue was dissolved in 1.0 ml of trifluoroacetic acid. The solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.20 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 344 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 223

7-(2-Butynyl)-2-methylsulfanyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

(a) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

50 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1.2

ml of N,N-dimethylformamide, and then 44  $\mu$ l of (2-chloromethoxyethyl)trimethylsilane and 34 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. A saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was purified by silica gel chromatography to give 55 mg of the title compound.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  0.07 (s, 9H) 0.97 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H) 1.49 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.4$  Hz, 3H) 3.40-3.44 (m, 4H) 3.58-3.62 (m, 4H) 3.71 (t,  $J=8.4$  Hz, 2H) 4.92 (q,  $J=2.4$  Hz, 2H) 5.67 (s, 2H)

(b) 7-(2-Butynyl)-2-methylsulfanyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydro purin-6-one trifluoroacetate

6 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-1-(2-trimethyl silanylethoxymethyl)-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 50  $\mu$ l of methyl mercaptan (30%; methanol solution) and 10 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for five hours. A saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 0.60 ml of trifluoroacetic acid. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Then, the solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.99 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 319 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

### 30 Example 224

7-(2-Butynyl)-2-isopropylsulfanyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropu rin-6-one trifluoroacetate

2.97 mg of the title compound was obtained by using propane-2-thiol

sodium salt, instead of methyl mercaptan, according to the method described in Example 223.

MS *m/e* (ESI) 347 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

5 Example 225

2-t-Butylsulfanyl-7-(2-butynyl)-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

2.99 mg of the title compound was obtained by using 2-methyl-2-propanethiol sodium salt, instead of methyl mercaptan, according to the method described in Example 223.

MS *m/e* (ESI) 361 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 226

15 7-(2-Butynyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile trifluoroacetate

6 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 8 mg of sodium cyanide and 10 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at 50°C for five hours. A saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 0.60 ml of trifluoroacetic acid. The resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. Then, the solution was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 1.46 mg of the title compound.

30 MS *m/e* (ESI) 298 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 227

2-[7-(2-Butynyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]

loxy]benzamide trifluoroacetate

6 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-1-(2-trimethylsilanylethoxymethyl)-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in  
 5 0.15 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 8 mg of salicylamide and  
 8 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred  
 at 100°C for three hours. A saturated ammonium chloride solution was  
 added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl  
 acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was  
 10 dissolved in 0.80 ml of trifluoroacetic acid. The mixture was stirred  
 at room temperature for 5 hours. The solution was concentrated by  
 flushing with nitrogen gas. The residue was purified by reverse-phase  
 high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water  
 mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 2.45 mg  
 15 of the title compound.

MS m/e (ESI) 408 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 228

4-[7-(2-Butynyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-y  
 20 loxy]benzoic acid trifluoroacetate

1.55 mg of the title compound was obtained by using 4-hydroxybenzoic  
 acid, instead of salicylamide, according to the method described in  
 Example 227.

MS m/e (ESI) 409 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 229

7-(2-Butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

(a) t-Butyl

30 4-[7-(2-butynyl)-2-cyano-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 8 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-p

urin-8-yl]piperazine-1-carboxylate obtained in Example 96(a), 10 mg of sodium cyanide and 0.3 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate-water, and the organic layer was washed with water and then with saturated brine. The organic layer was concentrated. The residue was purified by thin layer chromatography (50% ethyl acetate/hexane) to give 6.1 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.83 (s, 3H) 3.50 (s, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.02 (d, J=8 Hz, 1H) 7.44 (t, J=8 Hz, 1H) 7.55 (t, J=8 Hz, 1H) 7.74 (d, J=8 Hz, 1H)

(b)

7-(2-Butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

A mixture consisting of 6.1 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-cyano-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate and 0.2 ml of trifluoroacetic acid was stirred at room temperature for 20 minutes. The reaction solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase column chromatography using a 20% to 60% methanol/water (0.1% concentrated hydrochloric acid) solvent to give 5.0 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 3.30 (s, 4H) 3.60-3.70 (m, 4H) 5.09 (s, 2H) 5.60 (s, 2H) 7.27 (d, J=8 Hz, 1H) 7.54 (t, J=8 Hz, 1H) 7.68 (t, J=8 Hz, 1H) 7.94 (d, J=8 Hz, 1H) 9.36 (br.s, 2H)

#### Example 230

3-[7-(2-Butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]pyridine-2-carboxylic amide trifluoroacetate

7 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.2 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 8 mg of



3-hydroxypyridine-2-carboxylic amide and 8 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at 100°C for 2 hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 2.93 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 524 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 231

4-[7-(2-Butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzenesulfonamide trifluoroacetate

1.90 mg of the title compound was obtained by using 4-hydroxybenzenesulfonamide, instead of 3-hydroxypyridine-2-carboxylic amide, according to the method described in Example 230.

MS *m/e* (ESI) 559 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 232

2-[7-(2-Butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzonitrile trifluoroacetate

2.15 mg of the title compound was obtained by using 2-cyanophenol, instead of 3-hydroxypyridine-2-carboxylic amide, according to the method described in Example 230.

MS *m/e* (ESI) 505 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 233

4-[7-(2-Butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzoic acid trifluoroacetate

3.74 mg of the title compound was obtained by using 4-hydroxybenzoic acid, instead of 3-hydroxypyridine-2-carboxylic amide, according to

the method described in Example 230.

MS *m/e* (ESI) 524 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 234

5 2-[7-(2-Butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

3.74 mg of the title compound was obtained by using salicylamide, instead of 3-hydroxypyridine-2-carboxylic amide, according to the method described in Example 230.

10 MS *m/e* (ESI) 523 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 235

2-[7-(2-Butynyl)-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

15 (a) t-Butyl

4-[7-(2-Butynyl)-2-chloro-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

100 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1.2 ml of  
20 N,N-dimethylformamide, and then 97 mg of 4-cyanobenzyl bromide and 68 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours. A saturated aqueous ammonium chloride solution was added to the reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue  
25 was purified by silica gel chromatography to give 71 mg of the title compound.

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.5$  Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, 2.5 Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H) 7.62  
30 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H)

(b)

2-[7-(2-Butynyl)-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

12 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7

-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.3 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 10 mg of salicylamide and 10

5 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at 100°C for 12 hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in

trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue

10 was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 6.69 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 523 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

15 Example 236

7-(2-Butynyl)-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile trifluoroacetate

12 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo

20 -6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.3 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 10 mg of sodium cyanide was added thereto. The mixture was stirred at 50°C for 2 hours. 1N

hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated,

25 and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.87 mg of the title compound.

30 MS m/e (ESI) 413 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 237

4-[7-(2-Butynyl)-2-methylsulfanyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile trifluoroacetate

ydropsurin-1-ylmethyl]benzonitrile trifluoroacetate

12 mg of t-butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo

-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in

5 0.3 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 20  $\mu$ l of methyl mercaptan (30%; methanol solution) and 10 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at 50°C for 2 hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue

10 was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 6.69 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 434 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

15

Example 238

2-[7-(2-Butynyl)-1-(3-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]oxy]benzamide trifluoroacetate

(a) t-Butyl

20 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(3-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

100 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 1.2 ml of N,N-dimethylformamide, and then 97 mg of 3-cyanobenzyl bromide and 68

25 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 12 hours. Then, a saturated ammonium chloride solution was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was purified by silica gel chromatography to give 71 mg

30 of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.5 Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, 2.5 Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.62

(d, J=8.0 Hz, 2H)

(b)

2-[7-(2-Butynyl)-1-(3-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetate

5        12 mg of t-butyl  
4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(3-cyanobenzyl)-6-oxo-  
6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in  
0.3 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 10 mg of salicylamide and  
10 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was  
10 stirred at 100°C for five hours. 1N hydrochloric acid was added to  
the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate.  
The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in  
trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue  
was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography  
15 (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1%  
trifluoroacetic acid)) to give 8.76 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 523 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 239

20 7-(2-Butynyl)-1-(3-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile trifluoroacetate

12 mg of t-butyl  
4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(3-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-  
-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate was dissolved in 0.3  
25 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 10 mg of sodium cyanide was added  
thereto. The mixture was stirred at 50°C for 1 hour. 1N hydrochloric  
acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted  
with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue  
was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated,  
30 and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid  
chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing  
0.1% trifluoroacetic acid)) to give 4.96 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 413 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 240

1-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydro-1H,6H-5-oxa-1,3,4,8a-tetraazacyclopenta[b]naphthalen-9-one hydrochloride

5 (a) t-Butyl

4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-1-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 20 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate  
 10 obtained in Example 95(a), 20  $\mu$ l of 2-(3-bromopropoxy)tetrahydropyran, 20 mg of anhydrous potassium carbonate and 0.2 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature overnight. The reaction solution was extracted with ethyl acetate-water, and the organic layer was washed with water and then with saturated brine. The  
 15 organic layer was then concentrated, and the residue was purified by thin layer chromatography (70% ethyl acetate/hexane) to give 8 mg of the title compound.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.50-1.81 (m, 6H) 1.83(t, J=2 Hz, 3H) 2.06 (quint, J=7 Hz, 2H) 3.38-3.62 (m, 10H) 3.80-3.90 (m, 2H) 4.34-4.47 (m, 2H) 4.59  
 20 (t, J=3 Hz, 1H) 4.92 (q, J=2 Hz, 2H)

(b) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-9-oxo-1,7,8,9-tetraazacyclopenta[b]naphthalen-2-yl]piperazine-1-carboxylate

25 A mixture consisting of 8 mg of t-butyl 4-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-1-[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)propyl]-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperazine-1-carboxylate, 0.2 ml of ethanol and a catalytic amount of para-toluenesulfonic acid monohydrate was stirred at room temperature for 4 hours, and then 40 mg of anhydrous  
 30 potassium carbonate was added thereto. The mixture was further stirred overnight. The reaction solution was extracted with ethyl acetate-water, and the organic layer was washed with water and then with saturated brine. The organic layer was then concentrated, and

the residue was purified by thin layer chromatography (20% methanol/ethyl acetate) to give 3 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2 Hz, 3H) 2.18-2.26 (m, 2H) 3.37-3.43 (m, 4H) 3.56-3.62 (m, 4H) 4.07 (t, J=6 Hz, 2H) 4.43 (t, J=5 Hz, 2H) 4.88 (q, J=2 Hz, 2H)

(c)

1-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydro-1H,6H-5-oxa-1,3,4,8a-tetraazacyclopenta[b]naphthalen-9-one hydrochloride

10 A mixture consisting of 3 mg of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-9-oxo-1,7,8,9-tetraazacyclopenta[b]naphthalen-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 0.5 ml of trifluoroacetic acid was stirred at room temperature for 20 minutes. Then, the solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase column  
15 chromatography using 20% to 50% methanol/water (0.1% concentrated hydrochloric acid) solvent to give 2.1 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 3H) 2.08-2.16 (m, 2H) 3.27 (br.s, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 3.90 (t, J=6 Hz, 2H) 4.38 (t, J=5 Hz, 2H) 4.94 (s, 2H) 9.02 (br.s, 2H)  
20

Example 241

1-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-5-oxa-1,3,4,7a-tetraaza-s-indacen-8-one hydrochloride

In Example 240, the title compound was obtained by using  
25 2-(2-bromoethoxy)tetrahydropyran, instead of 2-(3-bromopropoxy)tetrahydropyran, according to the method described in Example 240.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 3.27 (br.s, 4H) 4.19 (t, J=8 Hz, 2H) 4.70 (t, J=8 Hz, 2H) 4.94 (s, 2H) 9.06 (br.s, 2H)  
30

Example 242

8-(3-amino

piperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

(a) Benzyl 3-t-butoxycarbonylaminopiperidine-1-carboxylate

88 g of benzyl chloroformate (30% toluene solution) was added  
 5 dropwise to a mixture consisting of 24.3 g of ethyl  
 piperidine-3-carboxylate, 26 ml of triethylamine and 300 ml of ethyl  
 acetate over 30 minutes while the mixture was being cooled with ice.  
 The reaction mixture was filtered to remove insoluble material. The  
 filtrate was again filtered through a small amount of silica gel. The  
 10 filtrate was concentrated.

200 ml of ethanol and 40 ml of a 5 M aqueous sodium hydroxide solution  
 were added to the residue. The mixture was stirred at room temperature  
 overnight. The reaction solution was concentrated, and 200 ml of water  
 was added to the residue. The mixture was extracted with t-butyl methyl  
 15 ether. 5 M aqueous hydrochloric acid was added to the aqueous layer,  
 and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer  
 was washed with water and then with saturated brine. The organic layer  
 was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated to  
 give an oily residue (30.9 g).

20 A mixture consisting of 30 g of this residue, 24.5 ml of diphenyl  
 phosphoryl azide, 15.9 ml of triethylamine and 250 ml of t-butanol was  
 stirred at room temperature for 1.5 hours. The mixture was further  
 stirred in an oil bath at 100°C for 20 hours. The reaction solution  
 was concentrated, and the residue was extracted with ethyl  
 25 acetate-water. The organic layer was washed with dilute aqueous sodium  
 bicarbonate solution and then with saturated brine. The organic layer  
 was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated. The  
 residue was purified by silica gel column chromatography using 10% to  
 20% ethyl acetate/hexane, followed by recrystallization from ethyl  
 30 acetate-hexane to give 21.4 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (s, 9H) 1.48-1.92 (m, 4H) 3.20-3.80 (m, 5H) 4.58 (br.s, 1H)  
 5.13 (s, 2H) 7.26-7.40 (m, 5H)



(b) t-Butyl piperidin-3-ylcarbamate

A mixture consisting of 10 g of benzyl  
3-t-butoxycarbonylaminopiperidine-1-carboxylate, 500 mg of 10%  
palladium carbon and 100 ml of ethanol was stirred at room temperature  
5 under a hydrogen atmosphere overnight. The catalyst was removed by  
filtration. The filtrate was concentrated and dried to give 6.0 g of  
the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.47-1.80 (m, 4H) 2.45-2.60 (m, 1H) 2.60-2.75 (m, 1H)  
10 2.75-2.90 (m, 1H) 3.05 (dd, J=3 Hz, 12 Hz, 1H) 3.57 (br.s, 1H) 4.83  
(br.s, 1H)

(c) t-Butyl

[1-[7-(2-butyryl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate

15 A mixture consisting of 1.25 g of  
7-(2-butyryl)-2,6,8-trichloro-7H-purine, 1.0 g of t-butyl  
piperidin-3-ylcarbamate and 10 ml of acetonitrile was stirred at room  
temperature for 10 minutes. 0.63 ml of triethylamine was added dropwise  
over 10 minutes, and then the mixture was continuously stirred at room  
20 temperature for 30 minutes. The reaction solution was partitioned  
between ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with  
saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium  
sulfate, and then concentrated. The residue was crystallized with  
t-butyl methyl ether-hexane to give 1.79 g of the title compound.

25 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (s, 9H) 1.60-2.02 (m, 4H) 1.83 (t, J=2 Hz, 3H) 3.32-3.41 (m,  
1H) 3.42-3.52 (m, 1H) 3.67-3.76 (m, 1H) 3.80-3.91 (m, 1H) 4.76-4.90  
(m, 3H)

(d) t-Butyl

30 [1-[7-(2-butyryl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate

A mixture consisting of 1.79 g of t-butyl  
[1-[7-(2-butyryl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate

ate, 1.0 g of sodium acetate and 18 ml of dimethyl sulfoxide was stirred in an oil bath at 120°C for three hours. The mixture was removed from the oil bath, and 18 ml of water was added to the reaction solution. The mixture was cooled to room temperature. The crystals were collected by filtration, and washed with water and then with t-butyl methyl ether. The crystals were then dried to give 1.59 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6)

δ 1.39 (s, 9H) 1.34-1.88 (m, 4H) 1.78 (s, 3H) 2.81 (t, J=11 Hz, 1H) 2.95 (t, J=11 Hz, 1H) 3.48-3.60 (m, 2H) 3.64 (d, J=6 Hz, 1H) 4.90 (s, 2H) 6.94 (d, J=8 Hz, 1H)

(e) t-Butyl

[1-[7-(2-butyryl)-2-chloro-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate

A mixture consisting of 100 mg of t-butyl [1-[7-(2-butyryl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate, 66 mg of anhydrous potassium carbonate, 70 mg of 2-cyanobenzyl bromide and 1 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for five hours. The reaction solution was partitioned between ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with water and then with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography using 50% ethyl acetate/hexane to give 44.7 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.59-1.81 (m, 2H) 1.83 (t, J=2 Hz, 3H) 1.86-1.94 (m, 2H) 3.20-3.50 (m, 3H) 3.66 (d, J=7 Hz, 1H) 3.86 (br.s, 1H) 4.88-5.06 (m, 3H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8 Hz, 1H) 7.38 (t, J=8 Hz, 1H) 7.51 (t, J=8 Hz, 1H) 7.70 (d, J=8 Hz, 1H)

(f) t-Butyl

[1-[7-(2-butyryl)-2-cyano-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate

A mixture consisting of 15 mg of t-butyl [1-[7-(2-butyryl)-2-chloro-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]

carbamate, 20 mg of sodium cyanide and 0.2 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for three hours. The reaction solution was partitioned between ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with water and then with saturated brine. Then, the organic layer was concentrated, and the residue was purified by thin layer chromatography using 50% ethyl acetate/hexane solvent (developed three times) to give 10.3 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.52-1.98 (m, 4H) 1.81 (t, J=2 Hz, 3H) 3.24 (dd, J=7 Hz, 12 Hz, 1H) 3.30-3.40 (m, 1H) 3.46-3.56 (m, 1H), 3.72 (d, J=12 Hz, 1H) 3.86 (br.s, 1H) 4.86-5.10 (m, 3H) 5.73 (s, 2H) 7.00 (d, J=8 Hz, 1H) 7.42 (t, J=8 Hz, 1H) 7.54 (dt, J=2 Hz, 8 Hz, 1H) 7.73 (dd, J=2 Hz, 8 Hz, 1H)

(g)

15 8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butylnyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

A mixture consisting of 10.3 mg of t-butyl [1-[7-(2-butylnyl)-2-cyano-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl] piperidin-3-yl]carbamate and 0.2 ml of trifluoroacetic acid was stirred for 20 minutes. The reaction solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase column chromatography using 20% to 80% methanol/water (0.1% concentrated hydrochloric acid) solvent to give 8.0 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

25 δ 1.60-1.74 (m, 2H) 1.79 (t, J=2 Hz, 3H) 1.88-2.03 (m, 2H) 3.14-3.28 (m, 2H) 3.42 (br.s, 1H) 3.52-3.82 (m, 2H) 4.98-5.12 (m, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.26 (d, J=8 Hz, 1H) 7.53 (t, J=8 Hz, 1H) 7.66 (t, J=8 Hz, 1H) 7.93 (d, J=8 Hz, 1H) 8.16 (br.s, 3H)

30 Example 243

2-[8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butylnyl)-2-methoxy-6-oxo-6,7-dihydropurin-1-ylmethyl]benzonitrile hydrochloride

A mixture consisting of 15 mg of t-butyl [1-[7-(2-butylnyl)-2-chloro-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate, 20 mg of anhydrous potassium carbonate and 0.2 ml of methanol was stirred for three hours. Subsequent steps were carried out according to the same procedure as used in Examples 242 (f) and (g). Thus, the title compound was synthesized.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.58-1.72 (m, 2H) 1.84-1.94 (m, 1H) 1.96-2.04 (m, 1H) 3.08-3.20 (m, 2H) 3.36-3.70 (m, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.90-5.02 (m, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.20 (d, J=8 Hz, 1H) 7.47 (t, J=8 Hz, 1H) 7.63 (t, J=8 Hz, 1H) 7.87 (d, J=8 Hz, 1H) 8.12 (br.s, 3H)

#### Example 244

##### 8-(3-Amino

piperidin-1-yl)-7-(2-butylnyl)-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

##### (a) t-Butyl

[1-[7-(2-butylnyl)-2-chloro-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl] carbamate

The title compound was obtained using 2-bromoethyl benzene, instead of 2-cyanobenzyl bromide, according to the method described in Example 242(e).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.58-1.80 (m, 2H) 1.83 (t, J=2 Hz, 3H) 1.86-1.94 (m, 2H) 3.00-3.06 (m, 2H) 3.20-3.50 (m, 3H) 3.60 (d, J=12 Hz, 1H) 3.85 (b.s, 1H) 4.42-4.48 (m, 2H) 4.88-5.04 (m, 3H) 7.02-7.34 (m, 5H)

##### (b)

8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butylnyl)-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

The title compound was synthesized by using t-butyl [1-[7-(2-butylnyl)-2-chloro-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate according to the method described in Example 242 (f) and (g).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.60-1.72 (m, 2H) 1.83 (s, 3H) 1.88-2.06 (m, 3H) 3.04 (t, J=7 Hz, 2H) 3.35-3.60 (m, 2H) 3.75 (d, J=12 Hz, 1H) 4.35 (t, J=7 Hz, 2H) 5.09 (s, 2H) 7.18 (d, J=7 Hz, 2H) 7.22-7.34 (m, 3H) 8.16 (br.s, 3H)

5

#### Example 245

8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butyryl)-2-methoxy-1-(2-phenylethyl)-1,7-dihydropurin-6-one hydrochloride

The title compound was synthesized by using t-butyl

10 [1-[7-(2-butyryl)-2-chloro-6-oxo-1-(2-phenylethyl)-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate, according to the method described in Example 243.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

15 δ 1.56-1.72 (m, 2H) 1.80 (t, J=2 Hz, 3H) 1.84-2.04 (m, 2H) 2.85 (t, J=7 Hz, 2H) 3.08-3.18 (m, 2H) 3.34-3.54 (m, 2H) 3.64 (d, J=12 Hz, 1H) 3.83 (s, 3H) 4.15 (t, J=7 Hz, 2H) 4.88-5.02 (m, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29 (t, J=7 Hz, 2H) 8.09 (br.s, 3H)

#### Example 246

20 8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butyryl)-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

(a) t-Butyl

[1-[7-(2-butyryl)-2-chloro-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate

25 The title compound was obtained by using 4-cyanobenzyl bromide, instead of 2-cyanobenzyl bromide, according to the method described in Example 242(e).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

30 δ 1.44 (s, 9H) 1.58-1.80 (m, 2H) 1.82 (t, J=2 Hz, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H) 3.18-3.26 (m, 1H) 3.29-3.37 (m, 1H) 3.40-3.48 (m, 1H) 3.65 (d, J=12 Hz, 1H) 3.86 (br.s, 1H) 4.86-5.04 (m, 3H) 5.22 (s, 2H) 7.41 (d, J=8 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8 Hz, 2H)

(b)

8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

The title compound was synthesized by using t-butyl [1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate according to the method described in Examples 242 (f) and (g).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.62-1.72 (m, 2H) 1.80 (s, 3H) 1.88-1.96 (m, 1H) 1.98-2.06 (m, 1H) 3.16-3.26 (m, 2H) 3.41 (br.s, 1H) 3.50-3.80 (m, 2H) 5.07 (s, 2H) 5.49 (s, 2H) 7.49 (d, J=8 Hz, 2H) 7.85 (d, J=8 Hz, 2H) 8.16 (br.s, 3H)

Example 247

4-[8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-2-methoxy-6-oxo-6,7-dihydropurin-1-ylmethyl]benzonitrile hydrochloride

The title compound was synthesized by using t-butyl [1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-(4-cyanobenzyl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate according to the method described in Example 243.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.58-1.70 (m, 2H) 1.79 (s, 3H) 1.84-2.04 (m, 2H) 3.08-3.20 (m, 2H) 3.36-3.70 (m, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.88-5.02 (m, 2H) 5.22 (s, 2H) 7.39 (d, J=8 Hz, 2H) 7.79 (d, J=8 Hz, 2H) 8.14 (br.s, 3H)

Example 248

2-[8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide trifluoroacetic acid salt

(a) t-Butyl

[1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate

700 mg of t-butyl

[1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate was dissolved in 7.0 ml of dimethyl sulfoxide, and then 114 μl of methyl iodide and 299 mg of potassium carbonate were

added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and 40 ml of water was added to the reaction solution. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, and the white precipitate was collected by filtration. The resulting white solid was washed with water and then with hexane to give 540 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDC13)

δ 1.44 (s, 9H) 1.72-1.94 (m, 4H) 1.81 (t, J=2.4 Hz, 3H) 3.16-3.92 (m, 5H) 3.72 (s, 3H) 4.91 (dd, J= 17.6, 2.4 Hz, 1H) 5.01 (d, J=17.6 Hz, 1H)

(b)

2-[8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butyryl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]oxy]benzamide trifluoroacetate

10 mg of t-butyl

[1-[7-(2-butyryl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate was dissolved in 0.3 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 10 mg of salicylamide and 10 mg of potassium carbonate were added thereto. The mixture was stirred at 100°C for 2 hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 5.54 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 436(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 249

8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butyryl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile trifluoroacetate

10 mg of t-butyl

[1-[7-(2-butyryl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate dissolved in 0.3 ml of

1-methyl-2-pyrrolidone, and then 10 mg of sodium cyanide was added thereto. The mixture was stirred at 60°C for 2 hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 3.67 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 326(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 250

8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-2-t-butylsulfanyl-7-(2-butyryl)-1-methyl-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

10 mg of t-butyl

[1-[7-(2-butyryl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate was dissolved in 0.3 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 10 mg of the sodium salt of 2-methyl-2-propanethiol was added thereto. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 5.00 mg of the title compound.

MS m/e (ESI) 389(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 251

8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butyryl)-2-methoxy-1-methyl-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

10 mg of t-butyl [1-[7-(2-butyryl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate was dissolved in 0.6 ml of methanol, and then 8 mg of sodium hydride was added thereto. The



mixture was stirred at room temperature for one hour. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 2.14 mg of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 331 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### 10 Example 252

8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-2-diethylamino-1-methyl-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

10 mg of *t*-butyl

[1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]carbamate was dissolved in 0.3 ml of 1-methyl-2-pyrrolidone, and then 50  $\mu$ l of diethylamine was added thereto. The mixture was stirred at 60°C for 4 hours. 1N hydrochloric acid was added to the reaction solution, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and the resulting residue was dissolved in trifluoroacetic acid. The solution was concentrated, and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 2.17 mg of the title compound.

25 MS *m/e* (ESI) 372 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 253

8-(3-Aminopiperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-1-methyl-2-(pyrrolidin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one trifluoroacetate

30 1.94 mg of the title compound was obtained by using pyrrolidine, instead of diethylamine, according to the method described in Example 252.

MS *m/e* (ESI) 370 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 254

8-(3-Methylaminopiperidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

5 (a) t-Butyl N-methyl-N-(piperidin-3-yl)carbamate

0.4 g of sodium hydride (60%; in oil) was added to a mixture consisting of 3.3 g of benzyl 3-t-butoxycarbonylaminopiperidine-1-carboxylate, 0.75 ml of methyl iodide and 20 ml of N,N-dimethylformamide in a water bath at room temperature. The mixture was stirred at room  
10 temperature for 4 hours. The reaction solution was partitioned between ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with water and then with saturated brine. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography using 10% to 20% ethyl  
15 acetate/hexane to give an oily material (3.04 g). This whole amount was combined with 20 ml of ethanol and 10% palladium carbon. This mixture was stirred at room temperature under a hydrogen atmosphere for five hours. After the catalyst was removed by filtration, the filtrate was concentrated to give 1.82 g of the title compound.

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.46 (s, 9H) 1.48-1.64 (m, 2H) 1.72-1.84 (m, 2H) 2.43 (dt, J=3 Hz, 12 Hz, 1H) 2.60 (t, J=12 Hz, 1H) 2.75 (s, 3H) 2.74-3.02 (m, 2H) 3.86 (br.s, 1H)

(b) t-Butyl

25 N-[1-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]-N-methylcarbamate

The title compound was synthesized by using 7-(2-butynyl)-2,6,8-trichloro-7H-purine and t-butyl piperidin-3-ylcarbamate according to the method described in Example  
30 242 (c).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.70-2.02 (m, 7H) 2.83 (s, 3H) 3.00 (t, J=12 Hz, 1H) 3.14 (t, J=12 Hz, 1H) 3.96-4.25 (m, 3H) 4.80 (s, 2H)

(c) t-ButylN-[1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]-N-methylcarbamate

A mixture consisting of 580 mg of t-butyl

- 5 N-[1-[7-(2-butynyl)-2,6-dichloro-7H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]-N-methylcarbamate, 315 mg of sodium acetate and 6 ml of dimethyl sulfoxide was stirred in an oil bath at 120°C for 7 hours. The reaction solution was partitioned between ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with water and then with saturated brine. The organic layer
- 10 was dried over anhydrous magnesium sulfate, was filtered through a small amount of silica gel. The filtrate was concentrated, and the residue was crystallized with ethyl acetate-hexane to give 420 mg of t-butyl N-[1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]-N-methylcarbamate. A mixture consisting of an 100 mg
- 15 aliquot of the compound obtained above, 0.17 ml of methyl iodide, 48 mg of anhydrous potassium carbonate and 0.5 ml of N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction solution was partitioned between ethyl acetate and water, and the organic layer was washed with water and then with saturated brine. Then, the organic
- 20 layer was concentrated, and the residue was purified by silica gel column chromatography using 50% ethyl acetate/hexane to give 104 mg of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.47 (s, 9H) 1.62-1.74 (m, 1H) 1.81 (t, J=2 Hz, 3H) 1.82-1.96 (m, 3H) 2.82 (s, 3H) 2.86 (t, J=12 Hz, 1H) 3.02 (t, J=12 Hz, 1H) 3.68-3.82 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) 4.20 (br. s, 1H) 4.90 (s, 2H)

(d)7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(3-methylaminopiperidin-1-yl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

- 30 The title compound was synthesized by using t-butyl N-[1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]-N-methylcarbamate according to the method described in Example 242 (f) and (g).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6)

δ 1.60-1.77 (m, 2H) 1.81 (s, 3H) 1.84-2.00 (m, 1H) 2.02-2.12 (m, 1H) 2.60 (t, J=5 Hz, 3H) 3.17-3.40 (m, 3H) 3.46-3.56 (m, 1H) 3.79 (d, J=12 Hz, 1H) 5.00-5.15 (m, 2H) 9.01 (br.s, 2H)

5

#### Example 255

2-[7-(2-Butynyl)-1-methyl-8-(3-methylaminopiperidin-1-yl)-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide hydrochloride

A mixture consisting of 20 mg of t-butyl

10 N-[1-[7-(2-butynyl)-2-chloro-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-8-yl]piperidin-3-yl]-N-methylcarbamate, 20 mg of 2-hydroxybenzamide, 20 mg of anhydrous potassium carbonate, and 0.3 ml of N-methyl-2-pyrrolidone was stirred in an oil bath at 80°C for 4 hours. Subsequent synthesis steps were carried out according to the same  
15 procedure as used in Examples 242(f) and (g) to give the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6)

δ 1.69 (br.s, 2H) 1.82 (s, 3H) 1.92 (br.s, 1H) 2.07 (br.s, 1H) 2.62 (s, 3H) 3.10-3.40 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.76 (br.s, 1H) 5.02 (br.s, 2H) 6.96 (br.s, 2H) 7.44 (br.s, 1H) 7.91 (br.s, 1H) 8.81 (br.s, 2H)

20

#### Example 256

8-(3-Aminopyrrolidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile hydrochloride

In Example 254, the title compound was synthesized by using t-butyl  
25 pyrrolidin-3-ylcarbamate, instead of t-butyl N-methyl-N-(piperidin-3-yl)carbamate, according to the method described in Examples 254(b), (c), and (d).

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d6)

30 δ 1.81 (s, 3H) 2.13 (br.s, 1H) 2.32 (br.s, 1H) 3.64 (s, 3H) 3.74-3.86 (m, 2H) 3.93 (br.s, 3H) 5.19 (d, J=18Hz, 1H) 5.28 (d, J=18Hz, 1H) 8.32 (br.s, 3H)

#### Example 257

2-[8-(3-Aminopyrrolidin-1-yl)-7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-1H-purin-2-yloxy]benzamide hydrochloride

The title compound was synthesized by using 2-hydroxybenzamide according to the method described in Examples 255 and 256.

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.82 (s, 3H) 2.11 (br.s, 1H) 2.32 (br.s, 1H) 3.46 (s, 3H) 3.72-4.00 (m, 5H) 5.15 (d,  $J=19\text{Hz}$ , 1H) 5.23 (d,  $J=19\text{Hz}$ , 1H) 6.90-7.02 (m, 2H) 7.42-7.50 (m, 1H) 7.90-7.99 (m, 1H) 8.22 (br.s, 3H)

10 Example 258

3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-5-(2-propynyl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a) t-Butyl

15 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.299 g of triethylamine, 0.023 g of 4-dimethylaminopyridine and 0.645 g of di-t-butyl dicarbonate were added to 20 ml of an N,N-dimethylformamide solution of 0.448 g of 3-(2-butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate at room temperature, and the mixture was stirred for five hours. Then, 2 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution was added to this solution, and the mixture was stirred for one hour. The reaction solution was poured into a mixture of 200 ml of ethyl acetate and 100 ml of a saturated aqueous ammonium chloride solution. The organic layer was washed twice with 100 ml of water and then with 100 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic liquid was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.298 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.41 (m, 4H) 3.63 (m, 4H) 5.06 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.17 (s, 1H) 9.92 (br.s, 1H)

(b)

3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-5-(2-propynyl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

0.005 g of potassium carbonate and 0.003 ml of 3-bromo-1-propyne were added to 0.5 ml of an N,N-dimethylformamide solution of 0.010 g of t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 10 hours. 1 ml of ethyl acetate and 1 ml of water were added to the reaction solution, and the layers were separated. The organic layer was concentrated, and the resulting residue was dissolved in a mixture consisting of 0.5 ml of dichloromethane and 0.5 ml of trifluoroacetic acid. The mixture was stirred for 1 hour, and then concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.011 g of the title compound.

MS *m/e* (ESI) 311.29 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 259

[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-yl]acetonitrile trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and bromoacetonitrile according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 312.28 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 260

3-(2-Butynyl)-5-(2-hydroxyethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl

]piperazine-1-carboxylate and 2-bromoethanol according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 317.30 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

5 Example 261

3-(2-Butynyl)-5-(2-methoxyethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using *t*-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]  
10 ]piperazine-1-carboxylate and bromoethyl methyl ether according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 331.32 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 262

15 Ethyl

[3-(2-butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-yl]acetate trifluoroacetate

The title compound was obtained by using *t*-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]  
20 ]piperazine-1-carboxylate and ethyl bromoacetate according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 359.13 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 263

25 3-(2-Butynyl)-5-(2-phenylethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using *t*-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]  
]piperazine-1-carboxylate and (2-bromoethyl)benzene according to the  
30 method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 377.34 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 264

3-(2-Butynyl)-5-(2-phenoxyethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromoethyl phenyl ether according to the method described in Example 258(b).

MS m/e (ESI) 393.32 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 265

10 3-(2-Butynyl)-5-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromoacetophenone according to the method described in Example 258(b).

MS m/e (ESI) 391.32 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 266

20 3-(2-Butynyl)-5-[2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromo-3'-methoxy acetophenone according to the method described in Example 258(b).

25 MS m/e (ESI) 421.33 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 267

30 2-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]benzonitrile trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromomethylbenzonitrile according to the method described in Example 258(b).



<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.81 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.66-3.70 (m, 4H) 5.15 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.62 (s, 2H) 7.34 (dd, J=7.6, 1.5Hz, 1H) 7.45 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H) 7.59 (td, J=7.6, 1.7Hz, 1H) 7.75 (dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H) 8.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 388.32 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 268

3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-5-(2-trifluoromethylbenzyl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-(trifluoromethyl)benzyl bromide according to the method described in Example 258(b).

MS m/e (ESI) 431.21 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 269

3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-5-(3-trifluoromethylbenzyl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 3-(trifluoromethyl)benzyl bromide according to the method described in Example 258(b).

MS m/e (ESI) 431.23 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 270

3-(2-Butynyl)-5-(2-nitrobenzyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-nitrobenzyl bromide according to the method described in Example 258(b).

MS m/e (ESI) 408.25 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 271

3-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]benzonitrile trifluoroacetate

5 The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
]piperazine-1-carboxylate and 3-bromomethylbenzonitrile according to  
the method described in Example 258(b).

MS m/e (ESI) 388.27 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

10

Example 272

4-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]benzonitrile trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
15 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
]piperazine-1-carboxylate and 4-bromomethylbenzonitrile according to  
the method described in Example 258(b).

MS m/e (ESI) 388.29 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

20 Example 273Methyl

3-[3-(2-butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]benzoate trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
25 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
]piperazine-1-carboxylate and methyl 3-(bromomethyl)benzoate  
according to the method described in Example 258(b).

MS m/e (ESI) 421.29 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

30 Example 274Methyl

4-[3-(2-butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]benzoate trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and methyl 4-(bromomethyl)benzoate according to the method described in Example 258(b).

5 MS m/e (ESI) 421.31 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 275

##### Ethyl

10 5-[3-(2-butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]furan-2-carboxylate trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and ethyl 5-(bromomethyl)furan-2-carboxylate according to the method described in Example 258(b).

15 MS m/e (ESI) 425.30 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 276

20 3-(2-Butynyl)-5-[2-(2-nitrophenyl)-2-oxoethyl]-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromo-2'-nitroacetophenone according to the method described in Example 258(b).

25 MS m/e (ESI) 436.28 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 277

30 4-[2-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-yl]acetyl]benzonitrile trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromo-4'-cyanoacetophenone according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 416.31 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 278

3-(2-Butynyl)-5-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using *t*-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromo-4'-methoxyacetophenone according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 421.32 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 279

3-(2-Butynyl)-5-[2-(2-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using *t*-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromo-2'-methoxyacetophenone according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 421.33 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 280

4-[2-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-yl]ethyl]benzoic acid trifluoroacetate

The title compound was obtained by using *t*-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and *t*-butyl 4-(2-bromoethyl)benzoate according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 421.33 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 281

3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-5-(pyridin-2-ylmethyl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one bis trifluoroacetate

The title compound was obtained by using *t*-butyl

4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxyate and 2-(chloromethyl)pyridine hydrochloride according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 364.24 ( $MH^+ - 2CF_3COOH$ ).

5

#### Example 282

3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-5-(pyridin-3-ylmethyl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one bis trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl

10 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 3-(chloromethyl)pyridine hydrochloride according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 364.30 ( $MH^+ - 2CF_3COOH$ )

#### 15 Example 283

3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-5-(pyridin-4-ylmethyl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one bis trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 4-(chloromethyl)pyridine hydrochloride  
20 according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 364.26 ( $MH^+ - 2CF_3COOH$ )

#### Example 284

25 3-(2-Butynyl)-5-[2-oxo-2-(pyridin-2-yl)ethyl]-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one bis trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-(2-bromoacetyl)pyridine hydrobromide  
30 according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 392.27 ( $MH^+ - 2CF_3COOH$ )

#### Example 285

3-(2-Butynyl)-5-[2-oxo-2-(pyridin-3-yl)ethyl]-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one bis trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 3-(2-bromoacetyl)pyridine hydrobromide according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 392.27 ( $MH^+ - 2CF_3COOH$ )

Example 286

3-(2-Butynyl)-5-[2-oxo-2-(pyridin-4-yl)ethyl]-2-oxoethyl]]-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one bis trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 4-(2-bromoacetyl)pyridine hydrobromide according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 392.28 ( $MH^+ - 2CF_3COOH$ )

Example 287

3-(2-Butynyl)-5-(2-methoxypyridin-3-ylmethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 3-(chloromethyl)-2-methoxypyridine according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 394.30 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 288

Methyl

6-[3-(2-butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]nicotinate bis trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl

]piperazine-1-carboxylate and methyl 6-(chloromethyl)nicotinate according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 422.31 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

5 Example 289

5-(6-Aminopyridin-3-ylmethyl)-3-(2-butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using *t*-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]  
10 ]piperazine-1-carboxylate and 2-(*t*-butoxycarbonylamino)-5-(bromomethyl) pyridine according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 379.31 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

15 Example 290

4-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]-3-cyano-5-ethoxy-N-methylbenzamide trifluoroacetate

The title compound was obtained by using *t*-butyl  
20 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]  
]piperazine-1-carboxylate and 4-bromomethyl-3-cyano-5-ethoxy-N-methylbenzamide according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 489.35 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

25

Example 291

4-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]-3,5-dicyano-N-methylbenzamide trifluoroacetate

30

The title compound was obtained by using *t*-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]  
]piperazine-1-carboxylate and 4-bromomethyl-3,5-dicyano-N-methylbenzamide according to the method

described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 470.33 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 292

5 4-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]  
pyridazin-5-ylmethyl]-3-cyano-5-fluoro-N-methylbenzamide  
trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
10 ]piperazine-1-carboxylate and  
4-bromomethyl-3-cyano-5-fluoro-N-methylbenzamide according to the  
method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 463.33 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

15 Example 293

4-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]  
pyridazin-5-ylmethyl]-5-cyano-2-ethoxy-N-methylbenzamide  
trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
20 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
]piperazine-1-carboxylate and  
4-bromomethyl-5-cyano-2-ethoxy-N-methylbenzamide according to the  
method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 489.35 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

25

Example 294

5-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]  
pyridazin-5-ylmethyl]-2-fluorobenzonitrile trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
30 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
]piperazine-1-carboxylate and 5-bromomethyl-2-fluorobenzonitrile  
according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 406.15 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)



Example 295

2-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]-5-fluorobenzonitrile trifluoroacetate

5 The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
]piperazine-1-carboxylate and 2-bromomethyl-5-fluorobenzonitrile  
according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 406.16 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

10

Example 296

4-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]-3-fluorobenzonitrile trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
15 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
]piperazine-1-carboxylate and 4-bromomethyl-3-fluorobenzonitrile  
according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 406.23 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

20 Example 297

2-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]-3-fluorobenzonitrile trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
25 ]piperazine-1-carboxylate and 2-bromomethyl-3-fluorobenzonitrile  
according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 406.25 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 298

30 3-(2-Butynyl)-5-(isoquinolin-1-ylmethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl

1piperazine-1-carboxylate and 1-bromomethylisoquinoline according to the method described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

5     δ 1.80 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.46 (m, 4H) 3.68 (m, 4H) 5.17 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.22 (s, 2H) 7.94 (dd, J= 8.2,8.0Hz, 1H) 8.08 (t, J=8.2Hz, 1H) 8.21 (d, J=8.0Hz, 1H) 8.24 (d, J=6.4Hz, 1) 8.27 (s, 1H) 8.46 (d, J=6.4Hz, 1H) 8.68 (d, J=8.2Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 414.32 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### 10     Example 299

3-(2-Butynyl)-5-(2-fluoropyridin-3-ylmethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

15     The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 3-(bromomethyl)-2-fluoropyridine hydrochloride according to the method described in Example 258(b).

MS m/e (ESI) 384.22 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 300

20     3-(2-Butynyl)-5-(2-fluoropyridin-4-ylmethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

25     The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 4-(bromomethyl)-2-fluoropyridine hydrochloride according to the method described in Example 258(b).

MS m/e (ESI) 384.20 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 301

30     3-(2-Butynyl)-5-(6-fluoropyridin-2-ylmethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-(bromomethyl)-6-fluoropyridine

hydrochloride according to the method described in Example 258(b).

MS  $m/e$  (ESI) 384.22 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 302

5 2-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]  
pyridazin-5-ylmethyl]benzamide trifluoroacetate

0.005 g of potassium carbonate and 0.007 g of 2-bromomethylbenzonitrile were added to a 0.5 ml N,N-dimethylformamide solution containing 0.010 g of t-butyl

10 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 20 hours. 1 ml of ethyl acetate and 1 ml of water were added to the reaction solution, and the layers were separated. The organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 1.0  
15 ml of methanol. 0.2 ml of aqueous ammonia solution and 0.2 ml of 31% aqueous hydrogen peroxide were added to the solution, and the mixture was stirred at 5°C for 20 hours. 1 ml of ethyl acetate and 1 ml of water were added to the reaction solution, and the layers were separated. The organic layer was concentrated, and the resulting residue was  
20 dissolved in a mixture consisting of 0.5 ml of dichloromethane and 0.5 ml of trifluoroacetic acid. The mixture was stirred for 1 hour, and then concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.009 g the title  
25 compound.

MS  $m/e$  (ESI) 406.28 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 303

30 3-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]  
pyridazin-5-ylmethyl]benzamide trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl piperazine-1-carboxylate and 3-bromomethylbenzonitrile according to

the method described in Example 302.

MS  $m/e$  (ESI) 406.30 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 304

5 4-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d  
]pyridazin-5-ylmethyl]benzamide trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
]piperazine-1-carboxylate and 4-bromomethylbenzonitrile according to  
10 the method described in Example 302.

MS  $m/e$  (ESI) 406.31 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 305

15 3-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d  
]pyridazin-5-ylmethyl]benzoic acid trifluoroacetate

0.005 g of potassium carbonate and 0.008 g of methyl  
3-(bromomethyl)benzoate were added to a 0.5 ml N,N-dimethylformamide  
solution of 0.010 g of t-butyl  
4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
20 ]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room  
temperature for 20 hours. 1 ml of ethyl acetate and 1 ml of water were  
added to the reaction mixture, and the layers were separated. The  
organic layer was concentrated, and the residue was dissolved in 1.0  
ml of methanol. 0.1 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution was  
25 added to this solution, and the mixture was stirred at room temperature  
for 20 hours. 1 ml of ethyl acetate and 1 ml of water were added to  
the reaction solution. The solution was acidified using concentrated  
hydrochloric acid, and the layers were separated. The organic layer  
was concentrated, and the residue was dissolved in a mixture consisting  
30 of 0.5 ml of dichloromethane and 0.5 ml of trifluoroacetic acid. The  
mixture was stirred for one hour and then concentrated. The residue  
was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography  
(using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1%

trifluoroacetic acid)) to give 0.008 g of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 407.29 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 306

5 4-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]  
pyridazin-5-ylmethyl]benzoic acid trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
 ]piperazine-1-carboxylate and methyl 4-(bromomethyl)benzoate  
 10 according to the method described in Example 305.

MS  $m/e$  (ESI) 407.30 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 307

15 5-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]  
pyridazin-5-ylmethyl]furan-2-carboxylic acid trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl  
 ]piperazine-1-carboxylate and ethyl  
 5-(bromomethyl)furan-2-carboxylate according to the method described  
 20 in Example 305.

MS  $m/e$  (ESI) 397.28 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 308

25 3-Benzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-o  
ne trifluoroacetate

##### (a) t-Butyl

4-(1-benzyl-6-benzyloxymethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]p  
yridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using t-butyl  
 30 4-(6-benzyloxymethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-  
 2-yl)piperazine-1-carboxylate and benzyl bromide according to the  
 method described in Example 116(d).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.48 (s, 9H) 3.13-3.18 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.61 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.20-7.35 (m, 10H) 8.22 (s, 1H)

(b)

3-Benzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by treating t-butyl 4-(1-benzyl-6-benzyloxymethyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 117.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  3.31-3.37 (m, 4H) 3.40-3.46 (m, 4H) 5.68 (s, 2H) 7.22-7.36 (m, 5H) 8.25 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 311.24 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 309

3-Benzyl-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a) t-Butyl

4-(1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using 3-benzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo [4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate according to the method described in Example 258(a).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.47 (s, 9H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.47-3.52 (m, 4H) 5.58 (s, 2H) 7.20-7.34 (m, 5H) 8.20 (s, 1H) 10.04 (br.s, 1H)

(b)

3-Benzyl-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-(1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and methyl iodide according to the method

described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 3.29-3.35 (m, 4H) 3.36-3.41 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.68 (s, 2H)  
7.21-7.34 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

5 MS m/e (ESI) 325.01 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 310

3-Benzyl-5-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimi-  
dazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

10 The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]pipe-  
razine-1-carboxylate and 2-bromoacetophenone according to the method  
described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

15 δ 3.31-3.36 (m, 4H) 3.44-3.49 (m, 4H) 5.69 (s, 2H) 5.77 (s, 2H)  
7.22-7.52 (m, 8H) 8.06 (d, J=9.3Hz, 2H) 8.32 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 429.39 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 311

20 3-Benzyl-5-(2-phenylethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,  
5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]  
piperazine-1-carboxylate and (2-bromoethyl)benzene according to the  
25 method described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.11 (t, J=8.1Hz, 2H) 3.24-3.29 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.46 (t,  
J=8.1Hz, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.09-7.34 (m, 10H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 415.54 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

30

#### Example 312

3-Benzyl-5-(2-phenoxyethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[  
4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromoethyl phenyl ether according to the method described in Example 258(b).

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  3.21-3.24 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.37 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H) 4.64 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H) 5.58 (s, 2H) 6.86-6.94 (m, 3H) 7.07-7.34 (m, 7H) 8.21 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 431.57 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

10

#### Example 313

3-benzyl-2-(piperazin-1-yl)-5-(2-propynyl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 3-bromo-1-propyne according to the method described in Example 258(b).

MS  $m/e$  (ESI) 349.31 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### 20 Example 314

[3-Benzyl-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-yl]acetonitrile trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and bromoacetonitrile according to the method described in Example 258(b).

MS  $m/e$  (ESI) 350.30 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 315

30 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-hydroxyethyl phenyl ether according to the method described in Example 258(b).



razine-1-carboxylate and 2-bromoethanol according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 355.32 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

5 Example 316

3-Benzyl-5-(2-methoxyethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and bromoethyl methyl ether according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 369.35 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 317

15 Ethyl

[3-benzyl-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-yl]acetate trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and ethyl bromoacetate according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 397.33 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 318

25 3-Benzyl-5-[2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromo-3'-methoxyacetophenone according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 459.34 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 319

2-[3-Benzyl-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]benzonitrile trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-benzyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromomethylbenzonitrile according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 326.33 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 320

10 5-Methyl-2-(piperazin-1-yl)-3-(2-propynyl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and 3-bromo-1-propyne according to the method described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 2.99 (t, *J*=3.3Hz, 1H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.75 (d, *J*=3.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 273.1 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 321

3-(2-Butenyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and 1-bromo-2-butene according to the method described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.69 and 1.84 (dd, *J*=6.3, 1.3Hz and dd, *J*=6.3, 1.3Hz, 3H) 3.43-3.48 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 3.82 and 3.84 (s, 3H) 4.94 and 5.07 (d, *J*=6.5Hz and d, *J*=6.5Hz, 2H) 5.63-5.80 and 6.11-6.20 (m, 2H) 8.19 and 8.22 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 289.2 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 322

5-Methyl-3-(2-pentenyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and 1-bromo-2-pentene according to the method described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 0.97 and 1.08 (t, J=7.7Hz and t, J=7.7Hz, 3H) 2.04-2.27 (m, 2H) 3.42-3.46 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 3.81 and 3.84 (s, 3H) 4.91-4.96 (m, 2H) 5.59-5.81 and 6.14-6.22 (m, 2H) 8.19 and 8.22 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 303.25 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 323

5-Methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and 1-bromo-3-methyl-2-butene according to the method described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.75 (s, 3H) 1.83 (s, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.52-3.57 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 5.00 (d, J=6.8Hz, 2H) 5.40-5.45 (m, 1H) 8.17 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 303.27 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 324

3-Cyclopropylmethyl-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperazine-1-carboxylate and cyclopropylmethyl bromide according to the method described in Example 258(b).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  0.44-0.55 (m, 4H) 0.81-0.85 (m, 1H) 3.42-3.46 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.39 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H) 8.21 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 289.25 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

5

### Example 325

5-[2-(2-Aminophenyl)-2-oxoethyl]-3-(2-butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one bistrifluoroacetate

(a) t-Butyl

10 4-[1-(2-butynyl)-6-[2-(2-nitrophenyl)-2-oxoethyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromo-2'-nitroacetophenone according to the method described in Example 258(b).

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.37-3.44 (m, 4H) 3.50-3.55 (m, 4H) 5.04 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.44 (s, 2H) 7.62 (m, 1H) 7.71-7.74 (m, 2H) 8.13 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H) 8.21 (s, 1H)

20

(b)

5-[2-(2-Aminophenyl)-2-oxoethyl]-3-(2-butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one bistrifluoroacetate

2 ml of water, 0.070 g of iron and 0.007 g of ammonium chloride were added to a 5 ml ethanol solution of 0.058 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-6-[2-(2-nitrophenyl)-2-oxoethyl]-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was heated under reflux for three hours. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 4 ml of dichloromethane, and 4 ml of trifluoroacetic acid was added thereto. After the mixture had been stirred for two hours, the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase

25

30

(containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.051 g of the title compound.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.82 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.50 (m, 4H) 3.68-3.72 (m, 4H) 5.16  
 5 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.68 (s, 2H) 6.56 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) 6.67 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H)  
 7.30 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) 7.85 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) 8.25 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 406.22 ( $\text{MH}^+-2\text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 326

10 3-(2-Butynyl)-5,7-dimethyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-(1-hydroxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

15 0.5 ml of a 0.3 M tetrahydrofuran solution of methyl magnesium bromide was added to a 3 ml tetrahydrofuran solution of 0.050 g of t-butyl  
 4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-formyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate at  $-70^\circ\text{C}$  under a nitrogen atmosphere, and the  
 mixture was allowed to warm to room temperature. 10 ml of a 5% aqueous  
 20 ammonium chloride solution was added to this solution, and the mixture was extracted with 30 ml of ethyl acetate. The organic layer was washed  
 successively with 10 ml of water and 10 ml of a saturated sodium chloride solution, and then dried over magnesium sulfate. The organic layer  
 was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by  
 25 silica gel column chromatography. Thus, 0.049 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (1:1).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.37 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.47 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.17-3.22 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 3.84 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H)  
 30 4.38 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.78 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.12 (quint,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H)

(b) t-Butyl

4-[4-acetyl-1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-(1-hydroxyethyl)-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 115(g).

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.38 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.79 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 2.53 (s, 3H) 3.14-3.18 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.38 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.77 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

(c)

10 3-(2-Butynyl)-5,7-dimethyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

0.15 ml of methylhydrazine was added to a 3 ml ethanol solution of 0.019 g of t-butyl

4-[4-acetyl-1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was heated at  $110^\circ\text{C}$  for 25 hours. The solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 0.5 ml of dichloromethane, and 0.5 ml of trifluoroacetic acid was added thereto. The solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.017 g of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 301.33 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

25 Example 327

3-(2-Butynyl)-7-phenyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a) t-Butyl

30 4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-(1-hydroxyphenylmethyl)-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-formyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate and phenylmagnesium bromide according to the method

described in Example 326(a).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.33 (t, J=7.3Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.16-3.27  
(m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.24-4.34 (m, 2H) 4.39 (d, J=8.3Hz, 1H) 4.78  
5 (q, J=2.2Hz, 2H) 6.09 (d, J=8.3Hz, 1H) 7.22 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.30 (t,  
J=8.0Hz, 2H) 7.41 (d, J=8.0Hz, 2H)

(b) t-Butyl

4-[4-benzoyl-1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

10 The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-(1-hydroxyphenylmethyl)-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 115(g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

15 δ 0.92 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22-3.28  
(m, 4H) 3.57-3.62 (m, 4H) 4.03 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.88 (q, J=2.3Hz, 2H)  
7.43 (t, J=8.1Hz, 2H) 7.55 (t, J=8.1Hz, 1H) 7.92 (d, J=8.1Hz, 2H)

(c) t-Butyl

20 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-4-phenyl-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl] piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-(1-hydroxyphenylmethyl)-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate and hydrazine according to the method described in Example 115(h).

25 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.63-3.67  
(m, 4H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.40-7.50 (m, 3H) 8.34 (d, J=8.1Hz, 2H)  
10.70 (s, 1H)

(d)

30 3-(2-Butynyl)-7-phenyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-4-phenyl-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyrid

azin-2-yl]piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 115(i).

MS *m/e* (ESI) 349.30 ( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

5 Example 328

3-(2-Butynyl)-5-methyl-7-phenyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using *t*-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-4-phenyl-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and methyl iodide according to the method described in Example 258(b).

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.47-3.51 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 3.92 (s, 3H) 5.22 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 7.43-7.48 (m, 3H) 8.35 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H)

15 MS *m/e* (ESI) 363.31 ( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 329

[3-(2-Butynyl)-4-oxo-7-phenyl-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-yl]acetic acid trifluoroacetate

20 The title compound was obtained by using *t*-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-4-phenyl-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and *t*-butyl bromoacetate according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 407.29 ( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )

25

Example 330

2-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-7-phenyl-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]benzonitrile trifluoroacetate

30 The title compound was obtained by using *t*-butyl 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-4-phenyl-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromomethylbenzonitrile according to the method described in Example 258(b).

MS *m/e* (ESI) 464.33 ( $\text{MH}^+$ - $\text{CF}_3\text{COOH}$ )



Example 331

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-7-trifluoromethyl-3,5-di  
hydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

5 (a) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethy  
l)-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.065 g of zinc and a 2 ml N,N-dimethylformamide solution of 0.200  
 g of trifluoromethyl iodide were added to a 3 ml N,N-dimethylformamide  
 10 solution of 0.155 g of t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-formyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate under a nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred under sonication for 30 minutes. 30 ml of ethyl acetate and 30 ml of a 5% ammonium chloride solution were added to the mixture.  
 15 The organic layer was washed twice with 20 ml of water and then with 20 ml of a saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. The organic liquid was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.013 g of the title compound was obtained from the fraction eluted  
 20 with ethyl acetate-hexane (1:9).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.39 (t, J=6.9Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.15-3.26 (m, 4H) 3.55-3.60 (m, 4H) 4.34 (qq, J=10.2, 6.9Hz, 2H) 4.53-4.64 (br.s, 1H) 4.83 (qq, J=17.6, 2.4Hz, 2H) 5.39-5.47 (br.s, 1H)

25 (b)

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-7-trifluoromethyl-3,5-di  
hydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

0.060 g of Dess-Martin reagent was added to a 4 ml dichloromethane solution of 0.013 g of t-butyl  
 30 4-[1-(2-butynyl)-5-ethoxycarbonyl-4-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxyethyl)-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. 5 ml of dichloromethane, 10 ml of a saturated aqueous sodium bicarbonate solution and 0.100 g

of sodium hydrogen sulfite were added to the solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 4 ml of ethanol, and 0.2 ml of methylhydrazine was added to the solution. The mixture was heated at 110°C for 20 hours. The solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 0.5 ml of dichloromethane, and 0.5 ml of trifluoroacetic acid was added thereto. The solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.008 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 5.18 (q, J=2.3Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 355.16 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 332

1-(2-Butynyl)-6-methyl-7-oxo-2-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydroimidazo[4,5-d] pyridazine-4-carboxamide trifluoroacetate

(a) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-4-(cyano-hydroxymethyl)-5-methoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.200 g of sodium cyanide and 0.010 ml of acetic acid were added to a 15 ml acetonitrile solution of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-methoxycarbonyl-4-formyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. 100 ml of ethyl acetate was added to the solution, and the mixture was washed twice with 50 ml of water and then with 50 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.274 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (2:3).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 3.95 (s, 3H) 4.68 (d, J=9.0Hz, 1H) 4.82 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.72 (d, J=9.0Hz, 1H)

5 (b) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-4-(carbamoyl-hydroxymethyl)-5-methoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

3.2 ml of 30% aqueous hydrogen peroxide and 3.2 ml of 28% aqueous ammonia solution were added to an 8 ml methanol solution of 0.274 g of t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-4-(cyano-hydroxymethyl)-5-methoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate at 5°C, and the mixture was stirred for 15 hours. 100 ml of a saturated sodium hydrogen sulfite solution was added to the solution, and the mixture was extracted twice with 100 ml of ethyl acetate. The organic layers were combined together. The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.039 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with methanol-ethyl acetate (1:9).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.13-3.25 (m, 4H) 3.54-3.57 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.33-4.37 (br.s, 1H) 4.77 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.54 (s, 1H) 5.63 (s, 1H) 6.82 (s, 1H)

25 (c) t-Butyl

4-[4-aminooxalyl-1-(2-butynyl)-5-methoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.051 ml of triethylamine and a 1 ml dimethyl sulfoxide solution of 0.058 g of sulfur trioxide pyridine were added to a 2 ml dichloromethane solution of 0.038 g of t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-4-(carbamoyl-hydroxymethyl)-5-methoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate at 0°C, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. Then, 0.102 ml of

triethylamine and a 1 ml dimethyl sulfoxide solution of 0.116 g of sulfur trioxide pyridine were added, and the mixture was stirred at room temperature for 8 hours. 50 ml of ethyl acetate was added to the solution, and the organic layer was washed successively with 20 ml of an aqueous solution of 1% sulfuric acid, 20 ml of a saturated sodium bicarbonate solution, and 20 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.021 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (2:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 4.84 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.62 (br.s, 1H) 7.02 (br.s, 1H)

(d) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-4-carbamoyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[4-aminooxalyl-1-(2-butynyl)-5-methoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 115(h).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.63-3.66 (m, 4H) 3.99 (s, 3H) 5.12 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.16 (s, 1H) 8.85 (s, 1H)

(e)

1-(2-Butynyl)-6-methyl-7-oxo-2-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-4-carboxamide trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-4-carbamoyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 115(i).

MS m/e (ESI) 330.18 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 3331-(2-Butynyl)-6-methyl-7-oxo-2-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazine-4-carbonitrile trifluoroacetate

0.030 ml of triethylamine and 0.015 ml of phosphorus oxychloride were added to a 1 ml dichloromethane solution of 0.015 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-4-carbamoyl-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. 1 ml of dichloromethane and 1 ml of trifluoroacetic acid were added to the solution. After one hour, the solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.001 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.74-3.78 (m, 4H) 3.88 (s, 3H) 5.18 (q, J=2.3Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 312.25 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 3343-(2-Butynyl)-7-dimethylamino-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a)

1-Benzyl-7-chloro-5-methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

e

0.604 g of potassium carbonate and 0.297 ml of methyl iodide were added to a 30 ml N,N-dimethylformamide solution of 1.035 g of 1-benzyl-7-chloro-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one (J. A. Carbon Journal of the American Chemical Society, 80, pp. 6083, 1958), and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. 300 ml of ethyl acetate and 100 ml of water were added to the solution, and the organic layer was washed twice with 100 ml of water and then with 100 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic layer was

dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.280 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate.

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  3.86 (s, 3H) 5.64 (s, 2H) 7.11-7.16 (m, 2H) 7.35-7.43 (m, 3H) 7.90 (s, 1H)

(b)

10 1-Benzyl-7-dimethylamino-5-methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

A 2 ml aqueous solution of 50% dimethylamine was added to a 2 ml ethanol solution of 0.138 g of 1-benzyl-7-chloro-5-methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one, and the mixture was heated at 130°C for 72 hours. The reaction solution was cooled to room temperature, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.139 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with methanol-ethyl acetate (1:19).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

20  $\delta$  2.73 (s, 6H) 3.79 (s, 3H) 5.59 (s, 2H) 7.12-7.16 (m, 2H) 7.30-7.39 (m, 3H) 7.79 (s, 1H)

(c)

1-Benzyl-2-chloro-7-dimethylamino-5-methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

25 1.15 ml of a 1 M tetrahydrofuran solution of dibutylmagnesium was added to a 2 ml tetrahydrofuran solution of 0.320 ml of diisopropylamine at room temperature under a nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred for 8 hours. This solution was added to a 4 ml tetrahydrofuran solution of 0.162 g of

30 1-benzyl-7-dimethylamino-5-methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one at room temperature under a nitrogen atmosphere, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. Then, a 5 ml tetrahydrofuran solution of 0.540 g of hexachloroethane was added

dropwise to the solution. After the mixture had been stirred for 4 hours, 30 ml of a 5% aqueous ammonium chloride solution was added thereto. The mixture was extracted with 100 ml of ethyl acetate. The organic layer was washed successively with 30 ml of water and 30 ml of a saturated sodium chloride solution, and dried over magnesium sulfate. The organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.094 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (2:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 2.68 (s, 6H) 3.78 (s, 3H) 5.60 (s, 2H) 7.05-7.08 (m, 2H) 7.29-7.37 (m, 3H)

(d) t-Butyl

4-[1-benzyl-7-dimethylamino-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using 1-benzyl-2-chloro-7-dimethylamino-5-methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one according to the method described in Example 116(c).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.47 (s, 9H) 2.68 (s, 6H) 3.19-3.22 (m, 4H) 3.41-3.46 (m, 4H) 3.76 (s, 3H) 5.40 (s, 2H) 6.88 (m, 2H) 7.20-7.25 (m, 3H)

(e) t-Butyl

4-[7-dimethylamino-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

A 5 ml tetrahydrofuran solution of 0.117 g of t-butyl 4-[1-benzyl-7-dimethylamino-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate was added to 15 ml of liquid ammonia, and 0.009 g of lithium was added to the mixture under reflux. 1 ml of a 5% aqueous ammonium chloride solution was added to the solution, and the solvent was evaporated off. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.007 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.48 (s, 9H) 3.11 (s, 6H) 3.55-3.58 (m, 8H) 3.69 (s, 3H)

(f)

3-(2-Butynyl)-7-dimethylamino-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[7-dimethylamino-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 1-bromo-2-butyne according to the method described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.80 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.75 (s, 6H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 5.16 (q, J=2.3Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 330.16 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

Example 335

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperidin-4-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a)

5-Methyl-2-(piperidin-4-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

2.71 g of iron (III) chloride was added to a 16 ml ethanol solution of 0.292 g of 4,5-diamino-2-methyl-2H-pyridazin-3-one [CAS No. 4725-76-2] (Martine Beljean-Leymarie, Michel Pays and Jean-Claude Richer, Canadian Journal of Chemistry 61, pp. 2563, 1983) and 0.426 g of t-butyl 4-formylpiperidine-1-carboxylate, and the mixture was heated under reflux for 6 hours. The reaction solution was cooled to room temperature. The solution was filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.061 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 2.06-2.17 (m, 2H) 2.28-2.35 (m, 2H) 3.15-3.24 (m, 2H) 3.29-3.35 (m, 1H) 3.50-3.56 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 8.28 (s, 1H)



(b) t-Butyl4-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperidine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using

- 5 5-methyl-2-(piperidin-4-yl)-3,5-dihydroimidazo [4,5-d]  
pyridazin-4-one trifluoroacetate according to the method described in  
Example 258(a).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ 1.50 (s, 9H) 2.00-2.16 (m, 4H) 2.85-2.99 (br.s, 2H) 3.23 (tt,  
J=11.9,4.0Hz, 1H) 3.95 (s, 3H) 4.11-4.40 (br.s, 2H) 8.39 (s, 1H) 13.90  
(s, 1H)

(c) t-Butyl4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperidine-1-carboxylate

- 15 The title compound was obtained by using t-butyl  
4-(6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl)piperidine-1-carboxylate according to the method described in Example  
119(d).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

- 20 δ 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 1.93-2.00 (m, 4H) 2.85-2.96  
(br.s, 2H) 3.14 (quint, J=7.9Hz, 1H) 3.85 (s, 3H) 4.16-4.37 (br.s, 2H)  
5.39 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.24 (s, 1H)

(d)

- 25 3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperidin-4-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperidine-1-carboxylate according to the method described  
in Example 115(i).

- 30 <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.80 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.10-2.11 (m, 2H) 2.25-2.32 (m, 2H) 3.18-3.41  
(m, 3H) 3.56-3.61 (m, 2H) 3.83 (s, 3H) 5.47 (t, J=2.3Hz, 2H) 8.27 (s,  
1H)

MS  $m/e$  (ESI) 286.27 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

Example 336

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]  
5 pyridin-4-one trifluoroacetate

(a) 3-(2-Butynyl)-4-chloro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine

2.0 g of 4-chloro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine, 1.37 ml of  
1-bromo-2-butyne, and 1.98 g of potassium carbonate were suspended in  
15 ml of N,N-dimethylformamide, and the suspension was stirred at room  
10 temperature for 18 hours. The reaction solution was diluted with ethyl  
acetate, and washed with water. The organic layer was dried over  
anhydrous magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was  
concentrated under reduced pressure. The residue was purified by  
silica gel column chromatography. Thus, 1.79 g of a 1:1 mixture  
15 consisting of the title compound and the compound alkylated at the  
1-position was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl  
acetate (1:2).

(b) 3-(2-Butynyl)-2,4-dichloro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine

2.22 ml of a tetrahydrofuran solution of lithium diisopropylamide  
20 was added dropwise to a 5 ml tetrahydrofuran solution of 490 mg of  
3-(2-butynyl)-4-chloro-3H-imidazo [4,5-c] pyridine in a dry  
ice-methanol bath, and the mixture was stirred below  $-66^\circ C$  for 20 minutes.  
The resulting reaction mixture was added dropwise to a 2 ml  
tetrahydrofuran solution of 1.13 g of hexachloroethane while the  
25 temperature of the mixture was controlled to be  $-63^\circ C$  or lower. The  
mixture was stirred for one hour and 40 minutes in the same bath, and  
then a saturated aqueous ammonium chloride solution was added thereto.  
The resulting mixture was extracted twice with ethyl acetate, and the  
organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered.  
30 The filtrate was concentrated under reduced pressure. Then, the  
resulting residue was purified by silica gel column chromatography.  
Thus, 120 mg of brown oily material was obtained from the fraction eluted  
with hexane-ethyl acetate (2:1).

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)

δ : 1.78 (s, 3H) 5.29 (s, 2H) 7.70 (d, J=5.6Hz, 1H) 8.21 (d, J=5.6Hz, 1H)

(c) t-Butyl

5 4-[3-(2-butynyl)-4-chloro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine  
-1-carboxylate

211 mg of t-butyl

3-(2-butynyl)-2,4-dichloro-3H-imidazo[4,5-c]pyridine, 197 mg of  
piperazine-1-carboxylate, and 222 mg of sodium bicarbonate were  
10 dissolved in ethanol, and the mixture was stirred at 80°C for 30 minutes  
and then at room temperature for three hours and 20 minutes. The  
reaction solution was diluted with ethyl acetate, and the solution was  
washed with water. The organic layer was dried over anhydrous magnesium  
sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated under reduced  
15 pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography.  
Thus, 244 mg of the title compound was obtained from the fraction eluted  
with hexane-ethyl acetate (3:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ : 1.52 (s, 9H) 1.87 (s, 3H) 3.47-3.49 (m, 4H) 3.65-3.68 (m, 4H)  
20 4.94 (s, 2H) 7.41 (d, J=5.2Hz, 1H) 8.15 (d, J=5.2Hz, 1H)

(d)

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]  
]pyridin-4-one trifluoroacetate

98 mg of sodium acetate was dissolved in 2 ml of dimethyl sulfoxide  
25 containing 0.3 mmol of t-butyl  
4-[3-(2-butynyl)-4-chloro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine  
-1-carboxylate, and the mixture was stirred at 120°C for 4 hours. Then,  
100 mg of potassium carbonate and 1 ml of methyl iodide were added to  
the reaction solution. The mixture was stirred at room temperature.  
30 The reaction solution was diluted with ethyl acetate, and the solution  
was washed with water. The organic layer was dried over anhydrous  
magnesium sulfate, then filtered. The filtrate was concentrated under  
reduced pressure. The residue was purified by silica gel column

chromatography. 5 mg of the product obtained from the fraction eluted with methanol-ethyl acetate (1:10) was dissolved in 0.5 ml of trifluoroacetic acid, and the mixture was concentrated. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.55 mg of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 286 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

#### Example 337

#### 10 3-Benzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one trifluoroacetate

##### (a) Allyl-(3-nitropyridin-4-yl)amine

40 ml of allylamine was added to a 400 ml ethanol solution of 18.0 g of 4-ethoxy-3-nitropyridine hydrochloride, and the mixture was heated under reflux for 8 hours. The reaction solution was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 13.6 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (1:1).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

20  $\delta$  4.00 (m, 2H) 5.29-5.35 (m, 2H) 5.87-5.98 (m, 1H) 6.63 (d,  $J=6.5$ Hz, 1H) 8.30 (d,  $J=6.5$ Hz, 1H) 8.31 (br.s, 1H) 9.23 (s, 1H)

##### (b) N\*4\*-allyl-2-chloropyridine-3,4-diamine

55 ml of 35% hydrochloric acid was added to 3.02 g of allyl-(3-nitropyridin-4-yl)amine, and the mixture was heated to 90°C. 19.1 g of tin chloride was added to the solution, and the mixture was kept at 90°C for 30 minutes. The reaction solution was cooled in an ice-water bath, and then 250 ml ice/water was added thereto. The reaction solution was concentrated under reduced pressure, and then 250 ml of ammonia-saturated methanol was added thereto. The mixture was stirred for 20 hours. 750 ml of ethyl acetate was added to the solution, and the mixture was filtered through celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 2.88 g of the title compound

was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (1:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.29-3.58 (br.s, 2H) 3.84 (d, J=6.3Hz, 2H) 4.26-4.37 (br.s, 1H)  
5.24 (d, J=11.0Hz, 1H) 5.29 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.85-5.98 (ddt,

5 J=16.0, 11.0, 6.5Hz, 1H) 6.43 (d, J=6.5Hz, 1H) 7.66 (d, J=6.5Hz, 1H)

(c) 1-Allyl-4-chloro-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-2-one

A 400 ml acetonitrile solution of 4.46 g of N,N'-disuccinimidyl  
carbonate was added to an acetonitrile solution containing 2.88 g of  
N\*4\*-allyl-2-chloropyridine-3,4-diamine, and the mixture was heated  
10 under reflux for 70 hours. The solvent was concentrated under reduced  
pressure, and the residue was dissolved in a mixture consisting of 500  
ml of ethyl acetate and 300 ml of water. The organic layer was washed  
twice with 100 ml of 1N hydrochloric acid and then with 100 ml of a  
saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over  
15 magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The  
residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 2.30  
g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl  
acetate-dichloromethane (1:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

20 δ 4.51 (d, J=5.7Hz, 1H) 5.25 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.30 (d, J=10.9Hz, 1H)  
5.85-5.95 (ddt, J=16.0, 10.9, 5.7Hz, 1H) 6.91 (d, J=6.9Hz, 1H) 8.10 (d,  
J=6.9Hz, 1H) 8.99 (br.s, 1H)

(d)

1-Allyl-3-benzyl-4-chloro-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-2-one

25 0.76 g of potassium carbonate and 0.94 g of benzyl bromide were  
added to a 50 ml N,N-dimethylformamide solution of 1.05 g of  
1-allyl-4-chloro-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-2-one, and the  
mixture was stirred at room temperature for 14 hours. 300 ml of water  
and 300 ml of ethyl acetate were added to the solution, and the organic  
30 layer was washed three times with 100 ml of water and then with 100  
ml of a saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried  
over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give  
1.57 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 4.56 (d, J=5.7Hz, 1H) 5.23 (d, J=16.0Hz, 1H) 5.30 (d, J=10.9Hz, 1H)  
5.44 (s, 2H) 5.85-5.95 (ddt, J=16.0, 10.9, 5.7Hz, 1H) 6.91 (d, J=6.9Hz,  
1H) 7.25-7.34 (m, 5H) 8.08 (d, J=6.9Hz, 1H) 8.99 (br.s, 1H)

5 (e) 3-Benzyl-4-chloro-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-2-one

1.5 ml of water, 1.06 g of 4-methyl morpholine N-oxide, 3 ml of  
an aqueous solution of 2% osmic acid, and a 6 ml aqueous solution of  
1.94 g of sodium periodate were added to a 15 ml 1,4-dioxane solution  
of 0.75 g of

10 1-allyl-3-benzyl-4-chloro-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-2-one,  
and the mixture was heated at 60°C for 18 hours. 200 ml of water was  
added to the solution, and the mixture was extracted with 100 ml of  
ethyl acetate. The organic layer was washed twice with 50 ml of water  
and then washed with 50 ml of a saturated sodium chloride solution.  
15 The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated  
under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column  
chromatography. Thus, 0.38 g of the title compound was obtained from  
the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (1:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

20 δ 5.44 (s, 2H) 7.01 (d, J=6.5Hz, 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.08 (d,  
J=6.5Hz, 1H) 9.18 (s, 1H)

(f) 3-Benzyl-2, 4-dichloro-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine

5 ml of phosphorus oxychloride and 0.338 g of phosphorus  
pentachloride were added to 0.383 g of

25 3-benzyl-4-chloro-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-2-one, and the  
mixture was heated under reflux for 24 hours. The solvent was  
concentrated under reduced pressure, and the residue was poured into  
50 g of ice/water. The mixture was extracted with 100 ml of ethyl  
acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and  
30 concentrated under reduced pressure. The residue was purified by  
silica gel column chromatography. Thus, 0.13 g of the title compound  
was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (2:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  5.43 (s, 2H) 7.12 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.18 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H)

(g) t-Butyl

4-(3-benzyl-4-chloro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate

0.094 g of t-butyl piperazine-1-carboxylate was added to a 1 ml N,N-dimethylformamide solution of 0.127 g of 3-benzyl-2,4-dichloro-1,3-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine, and the mixture was heated at  $150^\circ\text{C}$  for two hours. 25 ml of ethyl acetate was added to the mixture, and the organic layer was washed three times with 10 ml of water and then with 10 ml of an aqueous solution saturated with sodium chloride. The organic liquid was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.029 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (3:2).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.44 (s, 9H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.49-3.53 (m, 4H) 5.53 (s, 2H) 7.08 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.14 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H)

(h)

3-Benzyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one trifluoroacetate

1 ml of water and 1 ml of 35% hydrochloric acid were added to a 2 ml N,N-dimethylformamide solution of 0.029 g of t-butyl 4-(3-benzyl-4-chloro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylate, and the mixture was heated under reflux for 36 hours. The solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.006 g of the title compound.

MS  $m/e$  (ESI) 310.29 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 338

3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-

4-one trifluoroacetate(a) 2-bromo-1-(2-butyryl)-1H-imidazole-4,5-dicarbonitrile

69.8 g of potassium carbonate and 50 ml N,N-dimethylformamide solution of 74 ml of 1-bromo-2-butyne were added to a 520 ml  
 5 N,N-dimethylformamide solution of 90.6 g of  
 2-bromo-1H-imidazole-4,5-dicarbonitrile [CAS No 50847-09-1], and the mixture was heated at 50°C for 8 hours. 1 L of ethyl acetate and 500 ml of water were added to the solution, and the organic layer was washed  
 10 twice with 500 ml of water and then with 500 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 48.0 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (1:4).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

15 δ 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 4.85 (q, J=2.3Hz, 2H)

(b) Ethyl 2-bromo-1-(2-butyryl)-5-cyano-1H-imidazole-4-carboxylate

25 ml of concentrated sulfuric acid was added to a 500 ml ethanol solution of 48.0 g of  
 2-bromo-1-(2-butyryl)-1H-imidazole-4,5-dicarbonitrile, and the  
 20 mixture was heated under reflux for 110 hours. The reaction solution was cooled to room temperature, and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture consisting of 500 ml of ethyl acetate and 500 ml of water, and the pH of the solution was adjusted to 8 using potassium hydroxide. The aqueous layer was  
 25 extracted with 500 ml of ethyl acetate, and the organic layers were combined together. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 21.7 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (1:3).

30 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 4.46 (q, J=7.0Hz, 2H)  
 4.85 (q, J=2.3Hz, 2H)

(c) t-Butyl



4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-ethoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]  
piperazine-1-carboxylate

25.1 g of the title compound was obtained by using 21.7 g of ethyl  
2-bromo-1-(2-butynyl)-5-cyano-1H-imidazole-4-carboxylate according  
to the method described in Example 115(b).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.0Hz, 3H) 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22-3.26  
(m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.0Hz, 2H) 4.68 (q, J=2.3Hz, 2H)  
(d) t-Butyl 4-[1-(2-butynyl)-4-carboxy-5-cyano-1H-imidazol-2-yl]

piperazine-1-carboxylate

16 ml of a 5N aqueous sodium hydroxide solution was added to a 500  
ml ethanol solution of 25.1 g of t-butyl  
4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-ethoxycarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperaz  
ine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for  
two hours. Then, the solvent was concentrated under reduced pressure.  
The residue was dissolved in a mixture consisting of 1L of ethyl acetate  
and 500 ml of water. 50 ml of 2N hydrochloric acid was added to the  
solution. The organic layer was washed with 200 ml of a saturated sodium  
chloride solution, and dried over magnesium sulfate. The organic  
liquid was concentrated under reduced pressure to give 23.2 g of the  
title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61  
(m, 4H) 4.68 (q, J=2.3Hz, 2H)

(e) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-hydroxymethyl-1H-imidazol-2-yl]  
piperazine-1-carboxylate

6.9 g of triethylamine and then 100 ml tetrahydrofuran solution  
of 10.19 g of isobutyl chloroformate were added dropwise to 600 ml of  
tetrahydrofuran containing 22.9 g of t-butyl  
4-[1-(2-butynyl)-4-carboxy-5-cyano-1H-imidazol-2-yl]  
piperazine-1-carboxylate at -10°C. After the precipitate had been  
removed by filtration, the solution was again cooled to -10°C. A 100

ml aqueous solution of 9.45 g of sodium borohydride was added dropwise to the solution. After one hour, 500 ml of ethyl acetate and 500 ml of water were added to the solution. The pH of the solution was adjusted to 5 using 1 N hydrochloric acid, and then adjusted to 10 using a saturated sodium bicarbonate solution. The organic layer was washed successively with 500 ml of water and 500 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 19.1 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (4:1).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.26 (t, J=6.3Hz, 1H) 3.13-3.17 (m, 4H) 3.53-3.57 (m, 4H) 4.58 (q, J=2.3Hz, 2H) 4.64 (d, J=6.3Hz, 2H) (f) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-formyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

3.28 g of manganese dioxide was added to a 5 ml dichloromethane solution of 1.35 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-hydroxymethyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate. The reaction solution was stirred at room temperature for 15 hours, then stirred and heated under reflux for five hours. The solution was filtered, and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 1.11 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (2:3).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.88 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.24-3.28 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.70 (q, J=2.3Hz, 2H) 9.87 (s, 1H)

(g) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-(2-ethoxycarbonylvinyl)-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.038 g of sodium hydride was added to a 5 ml tetrahydrofuran solution of 0.243 g of ethyl diethylphosphonoacetate at 5°C under a

nitrogen atmosphere. 0.310 g of t-butyl  
 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-formyl-1H-imidazol-2-yl]  
 piperazine-1-carboxylate dissolved in 5 ml of tetrahydrofuran was added,  
 and the mixture was stirred for 30 minutes. 50 ml of ethyl acetate  
 5 and 25 ml of 0.1N sodium hydroxide were added to the solution. The  
 organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under  
 reduced pressure. The residue was purified by silica gel column  
 chromatography. Thus, 0.380 g of the title compound was obtained from  
 the fraction eluted with ethyl acetate-hexane(3:7).

10 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.33 (t, J=7.4Hz, 3H) 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23  
 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.25 (q, J=7.4Hz, 2H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H)  
 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

(h) t-Butyl

15 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-(2-carboxyvinyl)-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using t-butyl  
 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-(2-ethoxycarbonylvinyl)-1H-imidazol-2-yl]  
 piperazine-1-carboxylate according to the method described in  
 20 Example 338(d).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59  
 (m, 4H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz,  
 1H)

25 (i) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-(2-azidecarbonylvinyl)-1H-imidazol-2-yl]  
 piperazine-1-carboxylate

A mixture consisting of 0.200 g of t-butyl  
 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-(2-carboxyvinyl)-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, 0.073 ml of triethylamine, and a 2 ml t-butanol  
 30 solution of 0.108 ml of diphenylphosphoryl azide was heated at 50°C  
 under a nitrogen atmosphere for 4 hours. 50 ml of ethyl acetate was  
 added to the solution, and the mixture was washed with 20 ml of water.

The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.178 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (2:3).

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.86 (t,  $J=2.2\text{Hz}$ , 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.59 (q,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H) 6.67 (d,  $J=15.4\text{Hz}$ , 1H) 7.56 (d,  $J=15.4\text{Hz}$ , 1H)

(j) t-Butyl

10 4-[4-(2-t-butoxycarbonylamino vinyl)-1-(2-butynyl)-5-cyano-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate

A 10 ml t-butanol solution of 0.178 g of t-butyl 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-(2-azide carbonyl vinyl)-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate was heated under reflux under a nitrogen atmosphere for 15 hours. The solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.169 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (9:11).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

20  $\delta$  1.48 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.2\text{Hz}$ , 3H) 3.16-3.19 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.51 (q,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H) 5.83 (d,  $J=15.0\text{Hz}$ , 1H) 6.43-6.53 (m, 1H) 7.55-7.66 (m, 1H)

(k) t-Butyl

25 4-[4-(2-t-butoxycarbonylamino vinyl)-1-(2-butynyl)-5-carbamoyl-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[4-(2-t-butoxycarbonylamino vinyl)-1-(2-butynyl)-5-cyano-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 332(b).

30  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.2\text{Hz}$ , 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.68 (q,  $J=2.2\text{Hz}$ , 2H) 5.90 (br.s, 1H) 6.36 (br.d,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H) 6.92 (br.d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 7.45 (br.s, 1H) 7.52 (m, 1H)

(1)

3-(2-Butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one trifluoroacetate

0.1 ml of 5N hydrochloric acid was added to a 0.3 ml ethanol solution  
 5 of 0.0075 g of t-butyl  
 4-[4-(2-t-butoxycarbonylaminoethyl)-1-(2-butynyl)-5-carbamoyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. The solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse-phase high  
 10 performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.0043 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 5.15  
 15 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.60 (d, J=7.1Hz, 1H) 7.18 (d, J=7.1Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 272.32 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)Example 339:3-(2-Butynyl)-5-(2-phenylethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one trifluoroacetate

20 (a) t-Butyl

4-[3-(2-butynyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using  
 3-(2-butynyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-  
 25 4-one trifluoroacetate according to the method described in Example  
 258(a).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.35-3.39 (m, 4H) 3.60-3.64  
 (m, 4H) 5.07 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.55 (d, J=7.1Hz, 1H) 6.97 (d, J=7.1Hz,  
 30 1H)

(b)

3-(2-Butynyl)-5-(2-phenylethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[3-(2-butyrynyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and (2-bromoethyl)benzene according to the method described in Example 258(b).

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.05 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.26 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H) 5.18 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.46 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.15 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.16-7.30 (m, 5H)

MS  $m/e$  (ESI) 376.36 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

10 Example 340:

3-(2-Butyrynyl)-5-(2-phenoxyethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[3-(2-butyrynyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromoethyl phenyl ether according to the method described in Example 258(b).

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

20  $\delta$  1.80 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.30 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H) 4.44 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H) 5.16 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.59 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H) 6.87-6.91 (m, 3H) 7.20-7.24 (m, 2H) 7.50 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 392.34 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 341:

3-(2-Butyrynyl)-5-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-4-one trifluoroacetate

25 The title compound was obtained by using t-butyl 4-[3-(2-butyrynyl)-4-oxo-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromoacetophenone according to the method described in Example 258(b).

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

30  $\delta$  1.79 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.64-3.68 (m, 4H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.61 (s, 2H) 6.65 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.57 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.69 (t,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) 8.10 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 392.34 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

Example 342:

2-[3-(2-Butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-c]pyridin-5-ylmethyl]benzonitrile trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
 5 4-[1-(2-butynyl)-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromomethylbenzonitrile according to the method described in Example 258(b).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

10 δ 1.78 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.64-3.67 (m, 4H) 5.14 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.47 (s, 2H) 6.67 (d, J=7.0Hz, 1H) 7.20 (dd, J=7.2,1.0Hz, 1H) 7.46 (td, J=7.2,1.0Hz, 1H) 7.50 (d, J=7.0Hz, 1H) 7.60 (td, J=7.2,1.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.2,1.0Hz,1H)

MS m/e (ESI) 387.34 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

15 Example 343

Methyl

3-(2-butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-4,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate trifluoroacetate

(a) t-Butyl

20 4-[1-(2-butynyl)-4-hydroxymethyl-5-thiocarbamoyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

10 ml of a 50% aqueous solution of ammonium sulfide was added to a 50 ml ethanol solution of 3.596 g of t-butyl  
 4-[1-(2-butynyl)-5-cyano-4-hydroxymethyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for  
 25 16 hours. 400 ml of ethyl acetate was added to the solution, and the mixture was washed three times with 100 ml of water and then with 100 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The  
 30 residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 3.221 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (4:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.54-3.60 (m, 4H) 3.62 (t, J=5.8Hz, 1H) 4.68 (d, J=5.8Hz, 2H) 5.05 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.35 (br.s, 1H) 8.46 (br.s, 1H)

(b) t-Butyl

5 4-[4-(t-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-1-(2-butylnyl)-5-thiocarbamoyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.668 g of imidazole and 2.70 g of t-butylchlorodiphenylsilane were added to a 25 ml N,N-dimethylformamide solution of 3.221 g of t-butyl 4-[1-(2-butylnyl)-4-hydroxymethyl-5-thiocarbamoyl-1H-imidazol-2-yl] piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. 300 ml of ethyl acetate was added to the solution, and the organic layer was washed three times with 100 ml of water and then with 100 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 4.357 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (2:3).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

20  $\delta$  1.05 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.06-3.11 (m, 4H) 3.53-3.57 (m, 4H) 4.74 (s, 2H) 5.19 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.31 (br.d, J=4.1Hz, 1H) 7.37 (t, J=7.2Hz, 4H) 7.44 (d, J=7.2Hz, 2H) 7.63 (d, J=7.2Hz, 4H) 9.28 (br.d, J=4.1Hz, 1H)

(c) t-Butyl

25 4-[4-(t-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-1-(2-butylnyl)-5-methylsulfonylcarbonimidoyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

1.23 g of trimethyloxonium tetrafluoroborate was added to a 100 ml dichloromethane solution of 4.351 g of t-butyl 4-[4-(t-butyldiphenylsilanyloxymethyl)-1-(2-butylnyl)-5-thiocarbamoyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 15 hours. 300 ml of ethyl acetate was added to the solution, and the organic layer was washed successively with 100 ml of a saturated sodium bicarbonate solution and 100 ml a saturated ammonium chloride solution. The organic layer was dried over



magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to give 4.439 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.05 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (br.s, 3H) 2.36 (br.s, 3H) 3.11-3.15 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.63 (br.s, 2H) 4.66 (br.s, 2H) 7.37 (t, J=7.2Hz, 4H) 7.44 (d, J=7.2Hz, 2H) 7.63 (d, J=7.2Hz, 4H)

(d) t-Butyl

4-[1-(2-butylnyl)-4-hydroxymethyl-5-methylsulfanylcarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

30 ml of 5N hydrochloric acid was added to a 100 ml tetrahydrofuran solution of 5.05 g of t-butyl 4-[4-(t-butyl diphenylsilanyloxymethyl)-1-(2-butylnyl)-5-methylsulfanylcarbonimidoyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was stirred at room temperature for 22 hours. The solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 100 ml of dichloromethane, and 2.05 g of di-t-butyl dicarbonate was added thereto. The solution was made alkaline with 5N sodium hydroxide, and stirred for 2 hours. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 2.24 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane (2:3).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.47 (s, 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.27 (t, J=5.6Hz, 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H) 4.89 (d, J=5.6Hz, 2H)

(e) t-Butyl

4-[1-(2-butylnyl)-4-formyl-5-methylsulfanylcarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[1-(2-butylnyl)-4-hydroxymethyl-5-methylsulfanylcarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 115(g).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 2.58 (s, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H)  
3.56-3.60 (m, 4H) 4.80 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 9.88 (s, 1H)

(f)

2-(4-t-Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3-(2-butynyl)-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-5,6-dicarboxylic acid 5-benzyl ester 6-methyl ester

0.079 g of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecene and then 5 ml of dichloromethane containing 0.194 g of t-butyl

4-[1-(2-butynyl)-4-formyl-5-methylsulfanylcarbonyl-1H-imidazol-2-yl]piperazine-1-carboxylate were added to a 2 ml dichloromethane solution of 0.174 g of methyl

benzyloxycarbonylamino-(dimethoxyphosphoryl)-acetate, and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. The solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.147 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate-hexane(3:2).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.37-3.41 (m, 4H) 3.59-3.64 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.04 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.46 (s, 2H) 7.33-7.38 (m, 3H) 7.41 (s, 1H) 7.45-7.48 (m, 2H)

(g) t-Butyl 4-[3-(2-butynyl)-4-oxo-6-trimethoxy

methyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

0.023 g of sodium was added to 2 ml of methanol under a nitrogen atmosphere. After hydrogen generation stopped, a 2 ml methanol solution of 0.147 g of

2-(4-t-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-3-(2-butynyl)-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-5,6-dicarboxylic acid 5-benzyl ester

6-methyl ester was added to the solution. The mixture was stirred at room temperature for 16 hours. Then, 40 ml of ethyl acetate, 20 ml of 5% aqueous ammonium chloride solution, and 1 ml of 1 N hydrochloric acid were added to the solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The

residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.108 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with ethyl acetate.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

5       $\delta$  1.50 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.20 (s, 9H) 3.37-3.41 (m, 4H)  
3.59-3.64 (m, 4H) 5.07 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (s, 1H) 8.60 (br.s, 1H)  
(h) Methyl

3-(2-butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-4,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate trifluoroacetate

10      The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[3-(2-butynyl)-4-oxo-6-trimethoxymethyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazin-1-carboxylate according to the method described in Example 338(1).

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

15       $\delta$  1.81 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.64-3.67 (m, 4H) 3.95  
(s, 3H) 5.17 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 7.35 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 330.16 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

#### Example 344

20      Methyl

3-(2-butynyl)-5-methyl-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-4,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate trifluoroacetate

0.024 g of potassium carbonate and 0.027 ml of methyl iodide were added to a 2 ml N,N-dimethylformamide solution of 0.030 g of t-butyl  
25      4-[3-(2-butynyl)-4-oxo-6-trimethoxymethyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate, and the mixture was heated at  $50^\circ\text{C}$  for 48 hours. 2 ml of ethyl acetate and 2 ml of water were added to the solution. The aqueous layer was extracted with 1 ml of ethyl acetate. The organic layers were combined together, and  
30      then divided into equal halves. One of the halves was concentrated by flushing with nitrogen gas, and the residue was dissolved in 0.5 ml of methanol. The solution was combined with 0.1 ml of 5N hydrochloric acid, and the mixture was left for 1 hour. The solvent was removed,

and the residue was purified by reverse-phase high performance liquid chromatography (using an acetonitrile-water mobile phase (containing 0.1% trifluoroacetic acid)) to give 0.007 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

5        δ 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 3.74 (s, 3H) 3.94 (s, 3H) 5.17 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 344.30 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### Example 345

10    3-(2-Butynyl)-5-methyl-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-4,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylic amide trifluoroacetate

The other half of the solution prepared in Example 344 was concentrated by flushing with nitrogen gas. The residue was treated with 1 ml of 28% ammonia water. The solution was heated under reflux  
15 in a sealed tube for 48 hours. The solvent was concentrated under reduced pressure. Subsequent synthetic steps were carried out according to the same procedure as used in Example 115(i). Thus, 0.010 g of the title compound was synthesized.

MS m/e (ESI) 329.32 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

20

#### Example 346

##### Methyl

3-(2-butynyl)-4-oxo-5-(2-oxo-2-phenylethyl)-2-(piperazin-1-yl)-4,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate trifluoroacetate

25        The title compound was obtained by using t-butyl 4-[3-(2-butynyl)-4-oxo-6-trimethoxymethyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and 2-bromoacetophenone according to the method described in Example 344.

MS m/e (ESI) 448.31 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

30

#### Example 347

##### Methyl

3-(2-butynyl)-5-(2-cyanobenzyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-4,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylic amide trifluoroacetate

roimidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylate trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[3-(2-butynyl)-4-oxo-6-trimethoxy  
methyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine-1-carb  
oxylate and 2-bromomethylbenzonitrile according to the method  
described in Example 344.

MS *m/e* (ESI) 445.32 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 348

3-(2-Butynyl)-5-(2-cyanobenzyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-4,5-dihydroimidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylic amide trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl  
4-[3-(2-butynyl)-4-oxo-6-trimethoxymethyl-4,5-dihydro-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]piperazine-1-carboxylate and  
2-bromomethylbenzonitrile according to the method described in Example 345.

MS *m/e* (ESI) 430.34 ( $MH^+$ -CF<sub>3</sub>COOH)

Example 349

1-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a)-1

3-(2-butynyl)-2-chloro-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

and

(a)-2

1-(2-butynyl)-2-chloro-5-methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

0.166 g of potassium carbonate and 0.106  $\mu$ l of 2-butynyl bromide  
were added to a 10 ml N,N-dimethylformamide solution of 0.184 g of  
2-chloro-5-methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one, and the  
mixture was stirred at room temperature for 18 hours. 50 ml of ethyl  
acetate was added to the solution, and the mixture was washed three

times with 20 ml of water and then with 20 ml of a saturated sodium chloride solution. The organic liquid was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. Then, the residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.175 g of  
 5 3-(2-butynyl)-2-chloro-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate (4:1), and 0.033 g of  
 1-(2-butynyl)-2-chloro-5-methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one was obtained from the fraction eluted with hexane-ethyl acetate  
 10 (2:3).

3-(2-butynyl)-2-chloro-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J= 2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19  
 15 (s, 1H)

1-(2-butynyl)-2-chloro-5-methyl-1,5-dihydroimidazo [4,5-d]pyridazin-4-one

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.90 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.20 (s,  
 20 1H)

(b) t-Butyl

4-[1-(2-butynyl)-5-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate

The title compound was obtained by using

25 1-(2-butynyl)-2-chloro-5-methyl-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one and t-butyl piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 119(c).

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.30-3.34 (m, 4H) 3.59-3.63  
 30 (m, 4H) 3.90 (s, 3H) 4.70 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.11 (s, 1H)

(c)

1-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by using t-butyl 4-[5-methyl-1-(2-butynyl)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]piperazine-1-carboxylate according to the method described in Example 115(i).

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.84 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.58-3.62 (m, 4H) 3.86 (s, 3H) 4.96 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 8.39 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 287.17 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

10 Example 350

2-[(1R\*,2R\*)2-aminocyclohexylamino]-3-(2-butynyl)-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by reacting 3-(2-butynyl)-2-chloro-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one and trans-1,2-cyclohexanediamine by the method as used in Example 119(c) and purifying the product by reverse-phase high performance liquid chromatography.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

20  $\delta$  1.39-1.49 (m, 2H) 1.50-1.61 (m, 2H) 1.80 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 1.85-1.92 (m, 2H) 2.11-2.18 (m, 2H) 3.19 (td,  $J=11.0, 4.1\text{Hz}$ , 1H) 3.80 (s, 3H) 3.93 (td,  $J=11.0, 4.2\text{Hz}$ , 1H) 4.91 (dq,  $J=18.0, 2.3\text{Hz}$ , 1H) 5.44 (dq,  $J=18.0, 2.3\text{Hz}$ , 1H) 8.07 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 315.19 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

25 Example 351

2-[(1R\*,2S\*)2-aminocyclohexylamino]-3-(2-butynyl)-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

The title compound was obtained by reacting 3-(2-butynyl)-2-chloro-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one and cis-1,2-cyclohexanediamine by the method as used in Example 119(c) and purifying the product by reverse-phase high performance liquid chromatography.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.54-1.68 (m, 3H) 1.71-1.81 (m, 2H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 1.85-1.91 (m, 2H) 1.91-2.01 (m, 1H) 3.69 (m, 1H) 3.80 (s, 3H) 4.37 (m, 1H) 5.04 (dq,  $J=18.3, 2.4\text{Hz}$ , 1H) 5.55 (dq,  $J=18.3, 2.4\text{Hz}$ , 1H) 8.09 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 315.27 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

5

#### Example 352

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

(a)

10 5-Methyl-2-(pyridin-4-yl)-1,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one  
0.560 g of 4,5-diamino-2-methyl-2H-pyridazin-3-one and 0.535 g of 4-pyridinecarbaldehyde were added to 10 ml of nitrobenzene, and the mixture was heated at  $190^\circ\text{C}$  under a nitrogen atmosphere for three hours. The reaction solution was cooled down, and the precipitate was collected  
15 by filtration to give 0.381 g of the title compound.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{DMSO}$ )

$\delta$  3.78 (s, 3H) 8.14 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) 8.48 (s, 1H) 8.76 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 228.1 ( $\text{MH}^+$ )

20

(b)

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(pyridin-4-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

The title compound was obtained by using 5-methyl-2-(pyridin-4-yl)-1,5-dihydro-imidazo[4,5-d]pyridazin-4-one and 2-butynyl bromide according to the method described in Example 119(d).  
25

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.84 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.91 (s, 3H) 5.37 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 7.89 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H) 8.32 (s, 1H) 8.85 (d,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

30

(c)

4-[1-(2-Butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-1-(4-methoxybenzyl)pyridinium chloride

0.045 g of



3-(2-butynyl)-5-methyl-2-(pyridin-4-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one and 0.060  $\mu$ l of p-methoxybenzyl chloride were added to 0.100 ml of N,N-dimethylformamide, and the mixture was stirred at 65°C under a nitrogen atmosphere for 4 hours. The reaction solution was cooled down, and 1 ml of acetone and 1 ml of diethyl ether were added thereto. The precipitate was collected by filtration to give 0.060 g of the title compound.

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.75 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.74 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.64 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.86 (s, 2H) 7.05 (d, J=8.3Hz, 2H) 7.54 (d, J=8.3Hz, 2H) 8.43 (s, 1H) 8.70 (d, J=6.3Hz, 2H) 9.24 (d, J=6.3Hz, 2H)

(d)

3-(2-Butynyl)-2-[1-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one

0.020 g of sodium borohydride was added to a 5 ml methanol solution of 0.060 g of

4-[1-(2-butynyl)-6-methyl-7-oxo-6,7-dihydro-1H-imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl]-1-(4-methoxybenzyl)pyridinium chloride, and the mixture was stirred for one hour. 15 ml of water and 0.1 ml of 5N hydrochloric acid were added to the solution to quench the reducing agent. Then, the solution was made alkaline with 1 ml of 5N sodium hydroxide, and extracted with 30 ml of ethyl acetate. The organic layer was dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography. Thus, 0.033 g of the title compound was obtained from the fraction eluted with methanol-ethyl acetate (1:19).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.80 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.71-2.78 (m, 4H) 3.25-3.28 (m, 2H) 3.62 (s, 2H) 3.82 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.30 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.61 (m, 1H) 6.89 (d, J=9.1Hz, 2H) 7.30 (d, J=9.1Hz, 2H) 8.22 (s, 1H)

(e)

3-(2-Butynyl)-5-methyl-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one trifluoroacetate

0.10 ml of 1-chloroethyl chloroformate was added to a 2 ml 1,2-dichloroethane solution of 0.033 g of 3-(2-butynyl)-2-[1-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl]-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one, and the mixture was heated under reflux for 90 minutes. 5 ml of methanol was added to the solution, and the mixture was further heated under reflux for 4 hours. The solvent was then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by reverse-phase high-performance liquid chromatography to give 0.010 g of the title compound.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.89-2.94 (m, 2H) 3.52 (t, J=6.2Hz, 2H) 3.84 (s, 3H) 4.01 (q, J=2.8Hz, 2H) 5.27 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.67 (m, 1H) 8.30 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 284.22 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

#### [Assay Example 1]

##### DPPIV-inhibiting activity assay

Porcine kidney-derived DPP-IV was dissolved in a reaction buffer (50mM Tris-HCl (pH 7.4)/0.1% BSA) at a concentration of 10 mμ/ml. After 110 μl of this solution had been combined with 15 μl of an agent, the mixture was incubated at room temperature for 20 minutes. 25 μl of 2 mM Gly-Pro-p-nitroanilide was added (to a final concentration of 0.33 mM) to the solution to initiate the enzyme reaction. The reaction time was 20 minutes. 25 μl of 1N phosphoric acid solution was added to the reaction solution to quench the reaction. Absorbance of this solution at 405 nm was determined, and then the inhibition rate for the enzyme reaction was calculated to determine the IC<sub>50</sub>.

[Table 1]

Example No.	IC <sub>50</sub> (μM)
Example 1	0.287
Example 4	0.211
Example 7	0.401

Example 9	0.141
Example 12	0.183
Example 13	0.125
Example 16	0.272
Example 20	0.152
Example 22	0.170
Example 29	0.310
Example 53	0.0469
Example 64	0.126
Example 73	0.0334
Example 76	0.0865
Example 79	0.0357
Example 82	0.161
Example 83	0.0274
Example 86	0.00408
Example 88	0.00289
Example 98	0.00969
Example 109	1.48
Example 119	0.154
Example 120	0.116
Example 122	0.0153
Example 129	0.115
Example 142	0.0685
Example 146	0.0817
Example 159	0.0377
Example 229	0.00897
Example 230	0.000890
Example 234	0.00174
Example 235	0.00144
Example 238	0.00119
Example 243	0.00215
Example 248	0.00640

Example 266	0.00155
Example 267	0.00722
Example 297	0.00622
Example 311	0.0775
Example 341	0.00732

[Assay Example 2]

Effect on the glucose tolerance of normal mice (*in vivo* test)

Animal: male C57BL/6N mice (purchased from Charles River Japan, Inc.)

5 Method:

[Preparation and administration of test compounds]

Each test compound was suspended in a 0.5% methyl cellulose (MC) solution at the concentration indicated below in Table. The suspension of a test compound, and of NVP DPP728 (US patent No. 6011155), or a 10 0.5% MC solution that was used as a medium control group was given orally at a dose of 10 mL/kg. After 30 minutes, a glucose solution was given orally at a dose of 10 mL/kg. The dose of glucose given orally was 2 g/kg.

[Blood collection and determination of blood glucose levels]

15 Immediately before administering the test compound and NVP DPP728, immediately before administering the glucose solution, and 30, 60, and 120 minutes after the administration, without anesthetic the caudal vein was lightly cut with a razor blade to let blood out. 10  $\mu$ l of blood was collected and immediately combined with 140  $\mu$ l of 0.6 M perchloric acid. The sample was centrifuged at 1500 g at 4°C for 10 minutes in 20 a refrigerated centrifuge GS-6KR (Beckman Corp.). The glucose concentration in the resulting supernatant was determined using Glucose CII TEST WAKO (Wako Pure Chemical Industries).

Result:

25 The area under the blood glucose level time curve ( $AUC_{0-120}$ ; Area Under the Curve) obtained from the curve of time vs. blood glucose level between the start of glucose administration and 120 minutes after administration was determined for each of the 0.5% MC solution-treated

group, NVP DPP728-treated group and test compound-treated group. The improvement factor for glucose tolerance of a test compound was determined by taking the  $AUC_{0-120}$  of the 0.5% MC solution-treated group as 100% and the  $AUC_{0-120}$  of the NVP DPP728 (10 mg/kg)-treated group as 0% according to the formula indicated below.

Improvement factor for glucose tolerance (%) =  $(AUC_{0-120}$  of the group treated with a test compound -  $AUC_{0-120}$  of the group treated with NVP DPP728 (10 mg/kg)) /  $AUC_{0-120}$  of the group treated with 0.5% MC solution -  $AUC_{0-120}$  of the group treated with NVP DPP728 (10 mg/kg)) X 100

The lower the % value, the greater the improvement in the glucose tolerance.

Some of the novel condensed imidazole derivatives of the present invention were found to have significant effects on the glucose tolerance of normal mice through the *in vivo* experiment described above which comprised oral administration of the compounds at doses of 0.1-10 (mg/kg).

### [Assay Example 3]

#### Acceptable timing of administration in *in vivo* test

A drug for treating postprandial hyperglycemia is ideally required to have comparable effectiveness in treating postprandial hyperglycemia when it is given immediately before meals as well as 1 hour before meals. Thus, an excellent drug exhibiting higher efficacy can be achieved by widening the range of acceptable timing of administration

#### Method:

The respective tests described below were carried out in combination with the *in vivo* test (administration before 0.5 hour) as described in Assay Example 2:

1. A test compound is administered simultaneously with glucose loading (2 g/kg) (the test compound is suspended in an aqueous solution of 0.5% methyl cellulose; the solution is combined with an equal volume of a glucose solution; and the mixture is administered orally at a dose

of 10 ml/kg);

2. A test compound is administered one hour before glucose loading (2 g/kg) (the test compound suspended in an aqueous solution of 0.5% methyl cellulose is administered orally one hour before the oral administration of the glucose solution; each is given orally at a dose of 10 ml/kg).

The improvement factor for glucose tolerance is estimated in each test. The range of acceptable timing of administration can be assessed by estimating whether comparable degrees of improvement are obtained by the two types of administrations, preferably when the dose difference is 3 times or lower, and most preferably estimating whether comparable degrees of improvement are obtained by the two types of administrations when the doses are identical. Such representative compounds of the present invention (in particular, compounds selected from the group consisting of those shown in Examples 82, 119, 120, 122, 229, and 267) were shown to have sufficiently wide ranges of acceptable timing of administration as defined above.

#### [Assay Example 4]

Purpose: Effect of a test compound on the blood glucose level of fasted male Wistar rats

(in vivo test)

Animal: male Wistar rats (purchased from Charles River Japan, Inc.)

Method:

[Preparation and administration of test compounds]

A test compound was suspended in 0.5% methyl cellulose (MC) solution and administered orally at a dose of 5 mL/kg. The control group was treated with a 0.5% MC solution. The solution was administered orally at a dose of 5 mL/kg.

[Blood collection and determination of blood glucose levels]

Immediately before administering a test compound or 0.5% MC solution, and 0.5, 1, and 3 hours after the administration, without anesthetic the caudal vein was lightly cut with a razor blade to let

the blood out. 10  $\mu$ L of blood was collected and combined with 140  $\mu$ L of 0.6 M perchloric acid solution. The sample was centrifuged at 3000 g at 4°C for 10 minutes and the resultant supernatant was assayed with the Glucose CII TEST WAKO (Wako Pure Chemical Industries).

5 Result:

Some of the novel condensed imidazole derivatives of the present invention (in particular, compounds selected from the group consisting of those shown in Examples 82, 119, 120, 122, 229, and 267) showed no significant change in the blood glucose level in blood samples collected at any sampling time, as compared with the control group treated with the medium alone in the *in vivo* experiment as described above, where each compound was administered orally at a dose of 10-30 (mg/kg).

[Assay Example 5]

15 Effect of a test compound on the glucose tolerance of male Zucker *fa/fa* rat (obesity type II diabetes mellitus model animal) (*in vivo* test)

Animal: male Zucker *fa/fa* rats (purchased from Charles River Japan, Inc.)

Method:

20 [Preparation and administration of test compounds]

The test compound was suspended in 0.5% methyl cellulose (MC) solution. The suspension of the test compound or a 0.5% MC solution that was used as a medium-control group was given orally at a dose of 5 mL/kg. After 0.5 hr, a glucose solution was given orally at a dose of 5 mL/kg. The dose of glucose given orally was 2 g/kg.

[Blood collection method and determination of blood glucose, insulin, and GLP-1 levels]

Immediately before administering a test compound or 0.5% MC solution, immediately before the glucose loading, and 0.5, 1, 2, and 3 hours after the glucose loading, without anesthetic the caudal vein was slightly cut with a razor blade to let blood out. 250  $\mu$ L of blood was collected using a heparin-coated capillary, and transferred into a centrifuge tube. The sample was centrifuged at 10000 g at 4°C for

2 minutes. The levels of insulin and GLP-1 in the resultant supernatant were determined with an insulin assay kit (Morinaga Biochemical Institute) and Active GLP-1 ELISA kit (Linco), respectively. At the same time, 10  $\mu$ l of blood was collected and combined with 140  $\mu$ l of 0.6 M perchloric acid solution. The sample was centrifuged at 3000 g at 4°C for 10 minutes, and the resultant supernatant was assayed with the Glucose CII TEST WAKO (Wako Pure Chemical Industries). Only the blood glucose level was determined three hours after glucose loading. Result:

The area under the blood glucose level ( $AUC_{Glu(0-3h)}$ ) between the start of glucose administration and 3 hours after administration, the area under insulin level time curve ( $AUC_{ins(0-2h)}$ ), and the area under GLP-1 level time curve ( $AUC_{GLP-1(0-2h)}$ ) were determined for each of the 0.5% MC solution-treated group and each of the test compound-treated groups. The variation in glucose tolerance, variations in the insulin level, and GLP-1 level due to the test compound were determined by taking the AUC of the 0.5% MC solution-treated group as 100% according to the following formula.

\* The rate of change in glucose tolerance (%) =  $AUC_{0-3h}$  of the group treated with a test compound / ( $AUC_{0-3h}$  of the group treated with 0.5% MC solution) X 100

\* The rate of change in insulin and GLP-1 level (%) =  $AUC_{0-2h}$  of the group treated with a test compound / ( $AUC_{0-2h}$  of the group treated with 0.5% MC solution) X 100

Some of the novel condensed imidazole derivatives of the present invention (in particular, compounds selected from the group consisting of those shown in Examples 82, 119, 120, 122, 229, and 267) were shown to change the insulin and GLP-1 levels at rates higher than 100% and exhibit glucose tolerance at a rate of change lower than 100% in the *in vivo* experiment as described above, where each compound was administered orally at a dose of 0.1-10 (mg/kg).

[Assay Example 6]



<Assessment for drug-metabolizing enzyme (cytochrome P450)>

The inhibitory activity  $IC_{50}$  was determined using an expression system for recombinant P450 and the fluorescent substrates (GENTEST Corp.) indicated in Tables 2 and 3 according to the Assay Procedure (WWW.gentest.com) prepared by GENTEST Corp. P450 molecular species assessed were the five molecular species, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4. The experimental conditions used are shown below. The fluorescence intensity was determined using a plate reader (CYTO FLUOR Multi-Well Plate Reader Series 4000; PerSeptive Biosystems Corp.).

The degree of inhibition was determined as a mean value from nine independent assays per second using as an index the intensity fluorescence emitted from the metabolite of the fluorescent substrate.

The substrates, metabolites, inhibitors, excitation wavelengths, and fluorescence wavelengths used in the assay are shown in Table 2.

[Table 2]

Molecular species of p450	Substrate	Metabolite	Inhibitor	Excitation wavelength (nm)	Fluorescence wavelength (nm)
CYP1A2	CEC	CHC	$\alpha$ -Naphthoflavone	409	460
CYP2C9	MFC	HFC	Sulfaphenazole	409	530
CYP2C19	CEC	CHC	Tranlycypromine	409	460
CYP2D6	AMMC	AHMC	Quinidine	390	460
CYP3A4	BFC	HFC	Ketoconazole	409	530

The abbreviations for the substrates and metabolites are listed in Table 3.

[Table 3]

CEC	3-Cyano-7-ethoxycoumarin
CHC	3-Cyano-7-hydroxycoumarin
MFC	7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin
HFC	7-Hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin
CEC	7-Ethoxy-3-cyanocoumarin
CHC	7-Hydroxy-3-cyanocoumarin
AMMC	3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin
AHMC	3-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-7-hydroxy-4-methylcoumarin
BFC	7-Benzoyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin
HFC	7-hydroxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin

<Assay result>

The compounds of the present invention were evaluated for their ability to inhibit metabolic reactions due to P450 in Assay Example 6. This experiment showed that representative compounds of the present invention (in particular, compounds selected from the group consisting of those shown in Examples 82, 119, 120, 122, 229, and 267) exhibited 10  $\mu$ M or higher IC<sub>50</sub> values with respect to five out of the P450 group of molecules, namely the molecular species, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4.

[Assay Example 7]

<Suppression of hERG channel current>

(1) Activity towards inhibiting the hERG channel current was evaluated according to the report Zhou, Z et al, Biophysical Journal, 74(1), 230-241 (1998).

(2) This experiment was carried out using HEK-293 cells into which the hERG channel gene (subtype 1) had been introduced (the cell line was established by the inventors).

(3) One to several days before the experiment, cells were plated on a poly-lysine-coated glass plate. The cells were cultured until the day of the experiment. At the start of the experiment, the cell-seeded glass plate was transferred into a bath for current measurement. The hERG channel current was measured by the voltage clamp method using the patch clamp technique. The current was measured using

a current amplifier (Axon Instruments). The current was recorded and analyzed using pCLAMP software (Axon Instruments).

(4) The hERG channel current was induced by applying to the cells a depolarizing pulse from a holding potential of -80 mV to +20 mV for 5 seconds and to -50 mV for 4 seconds, at 20 second intervals. After the current became stable in a control solution, the cells were perfused with solutions containing various concentrations of test compounds.

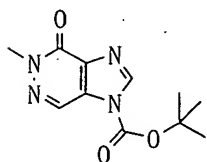
(5) The amplitude of the hERG channel current was defined as the peak value of the tail current observed upon restoring the potential to -50 mV. The inhibiting effect of a test compound on the hERG channel current ( $IC_{50}$ ) was estimated based on the change in the peak value of tail current upon addition of the test compound at various concentrations. The peak value of tail current recorded for a normal solution was taken as 100%.

#### <Test result>

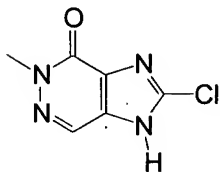
Representative compounds of the present invention (in particular, compounds selected from the group consisting of those shown in Examples 82, 119, 120, 122, 229, and 267) were evaluated for their ability to inhibit the hERG channel current in Assay Example 7. The  $IC_{50}$  values of the compounds were 30  $\mu M$  or higher.

The structural formulae for the compounds in Production examples and Examples described above are shown below.

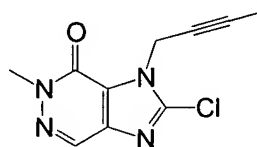
Production Example 1. a)



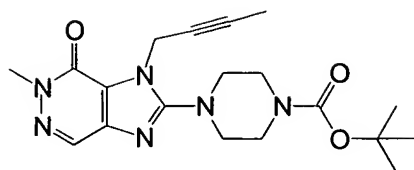
Production Example 1. b)



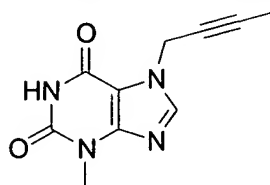
Production Example 1. c)



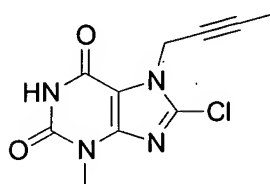
Production Example 1. d)



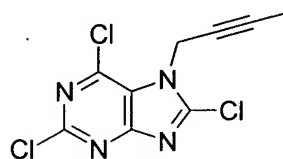
Production Example 2. a)



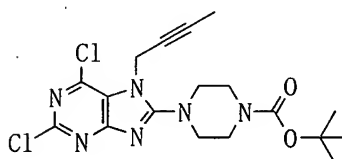
Production Example 2. b)



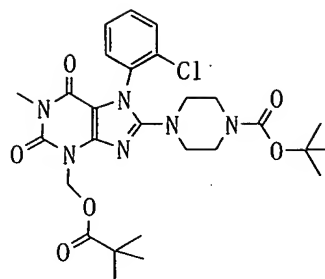
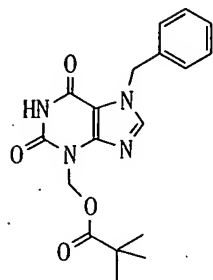
Production Example 2. c)



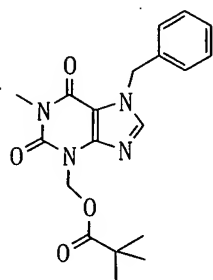
Production Example 2. d)



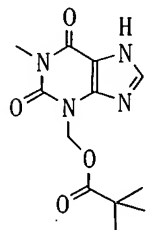
Example 1. a)



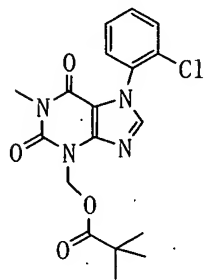
Example 1. b)



Example 1. c)

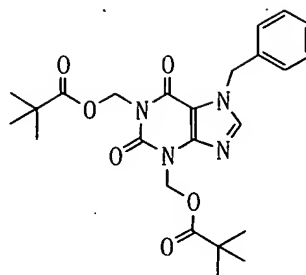
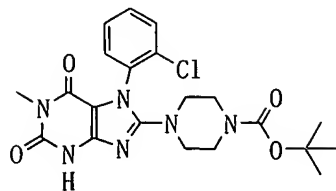


Example 1. d)

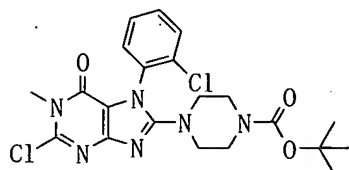


Example 1. e)

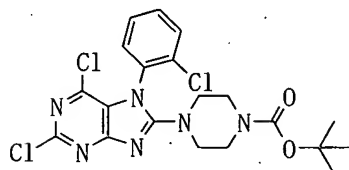
## Example 1. f)



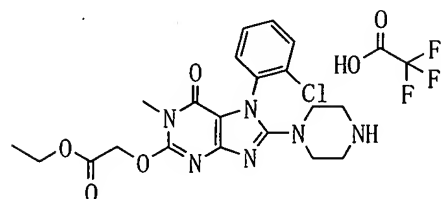
## Example 1. g)-1



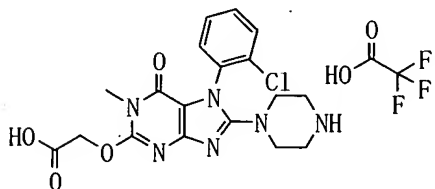
## Example 1. g)-2



## Example 1. h)

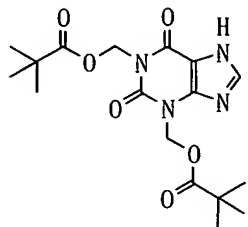


## Example 2.

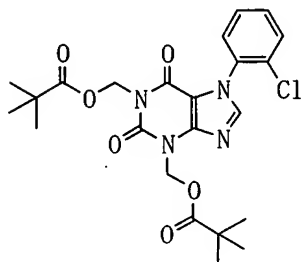


## Example 3. a)

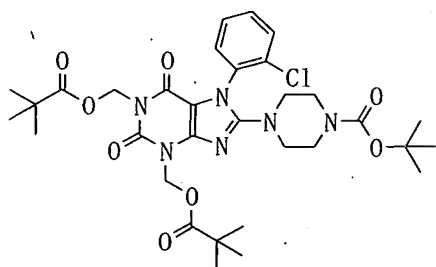
Example 3. b)



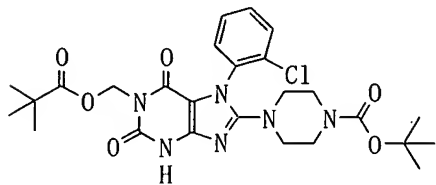
Example 3. c)



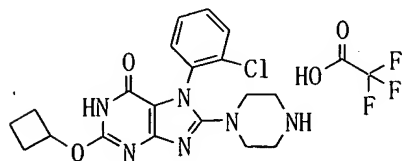
Example 3. d)



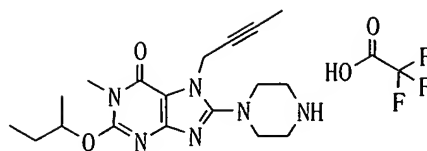
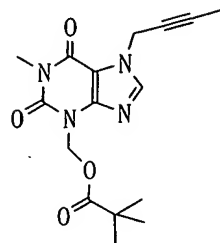
Example 3. e)



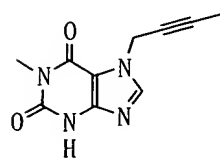
Example 3. f)



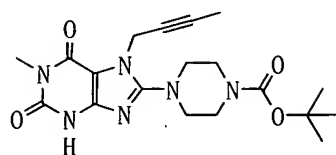
Example 4. a)



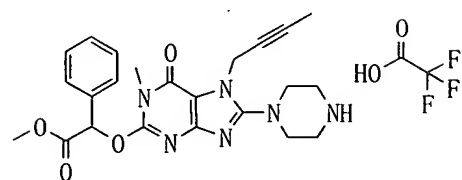
Example 4. b)



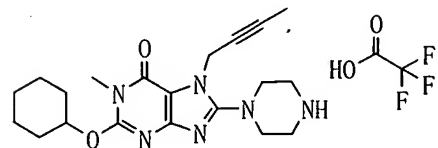
Example 4. c)



Example 4. d)



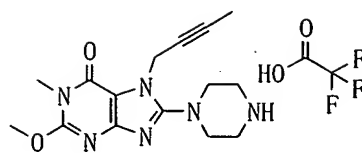
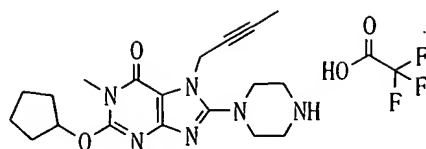
Example 5.



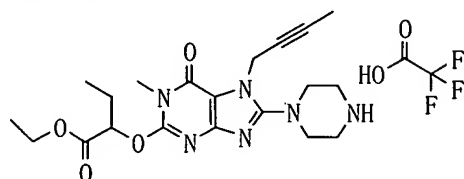
Example 6.



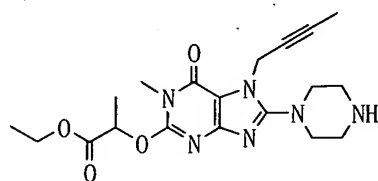
Example 7.



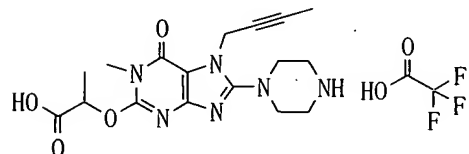
Example 8.



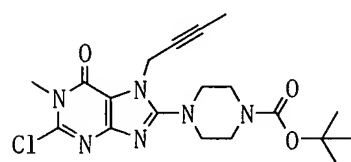
Example 9.



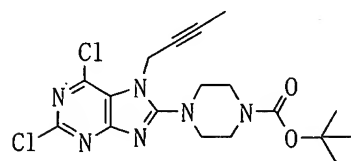
Example 10.



Example 11. a)-1

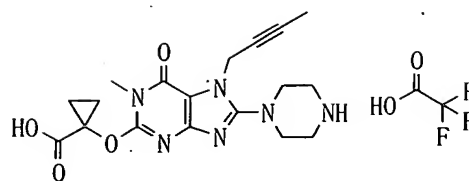
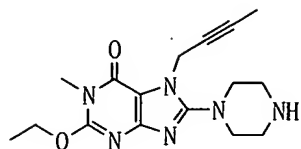


Example 11. a)-2

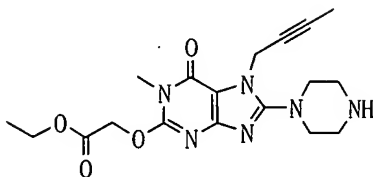


Example 11. b)

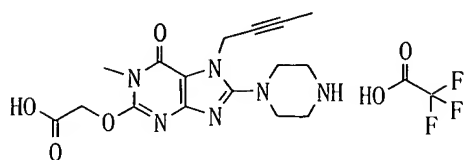
Example 12.



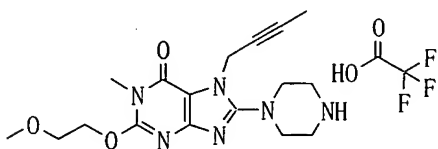
Example 13.



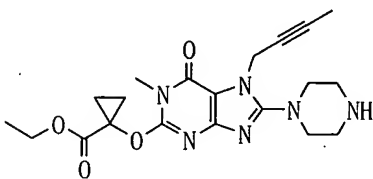
Example 14.



Example 15.

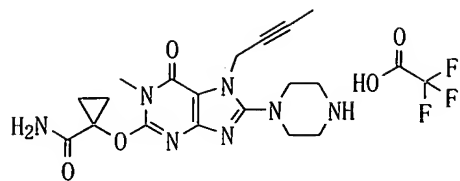


Example 16.

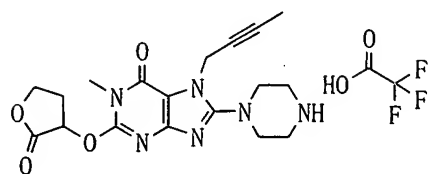


Example 17.

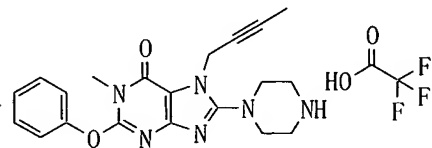
Example 18.



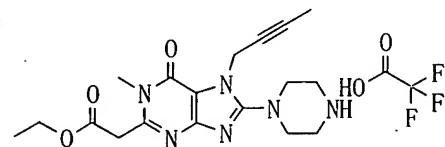
Example 19.



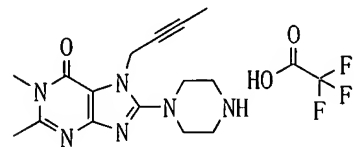
Example 20.



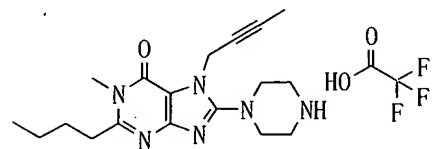
Example 21.



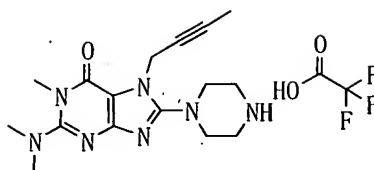
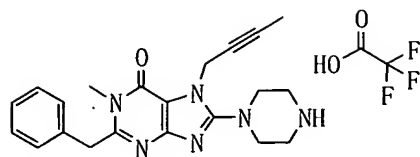
Example 22.



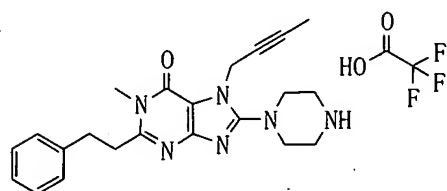
Example 23.



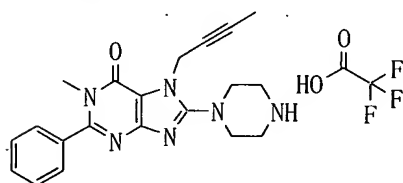
Example 24.



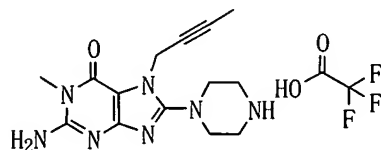
Example 25.



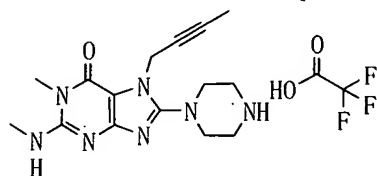
Example 26.



Example 27.

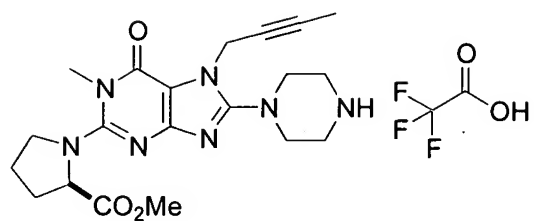
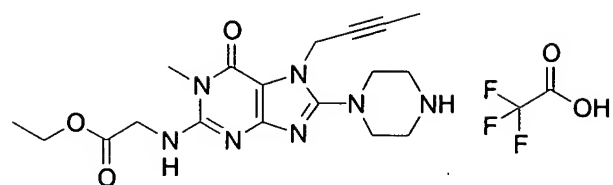


Example 28.

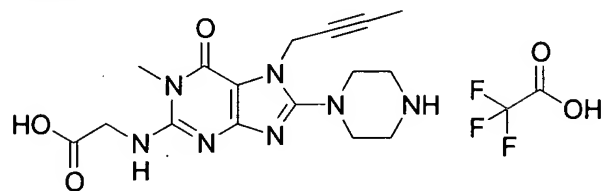


Example 29.

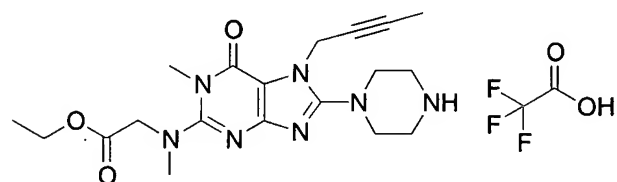
Example 30.



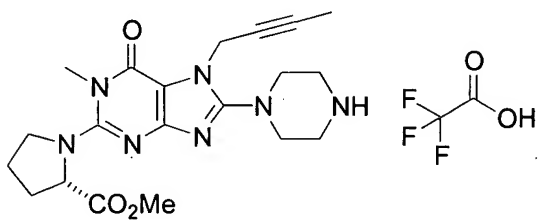
Example 31.



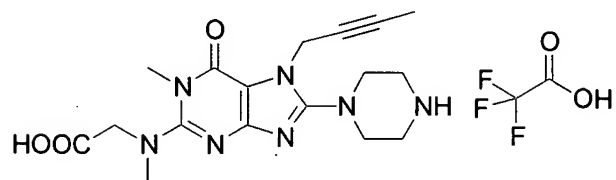
Example 32.



Example 33.

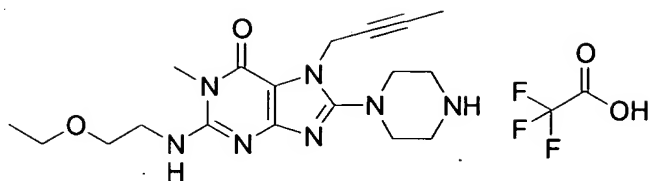


Example 34.



Example 35.

Example 36.



Example 37.

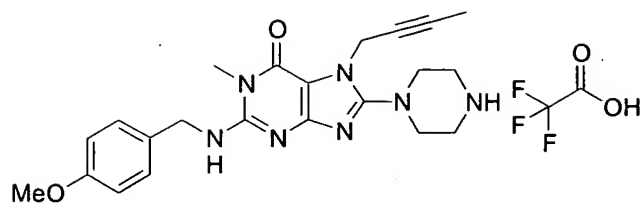
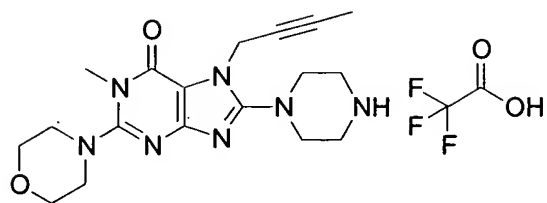
Example 38.

Example 39.

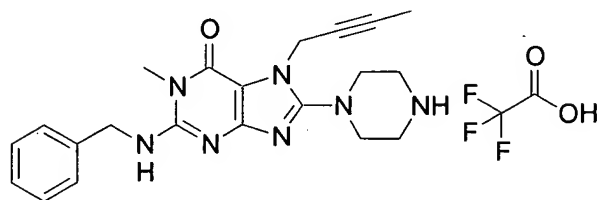
Example 40.

Example 41.

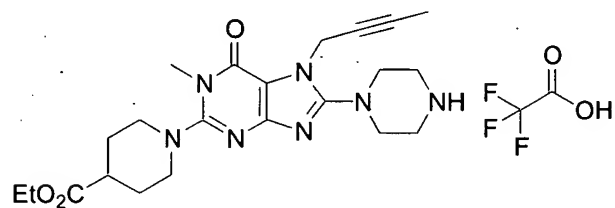
Example 42.



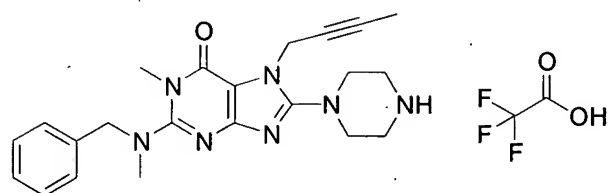
Example 43.



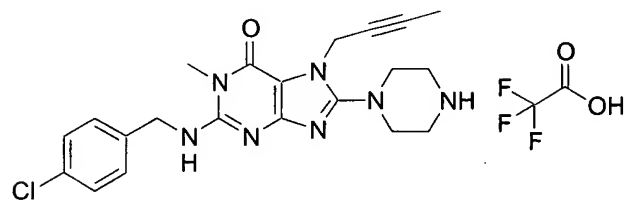
Example 44.



Example 45.

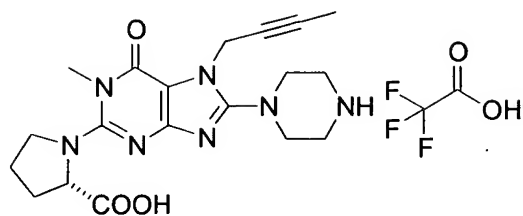
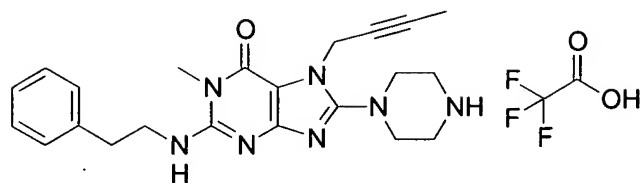


Example 46.

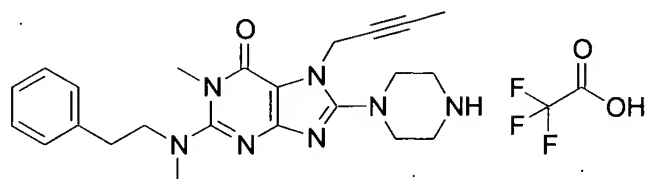


Example 47.

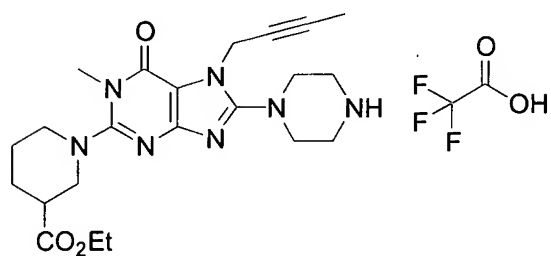
Example 48.



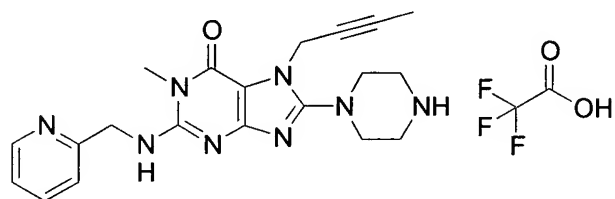
Example 49.



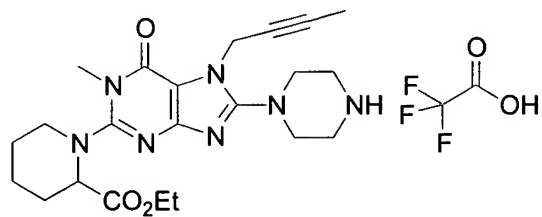
Example 50.



Example 51.



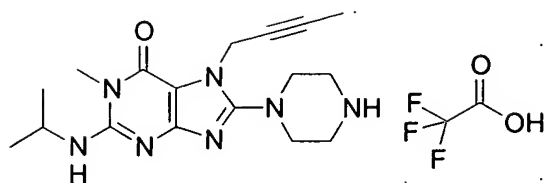
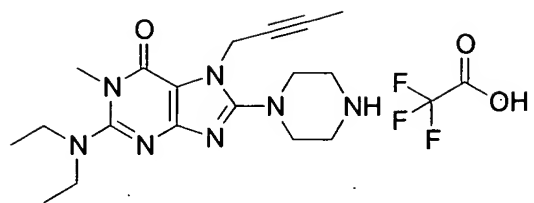
Example 52.



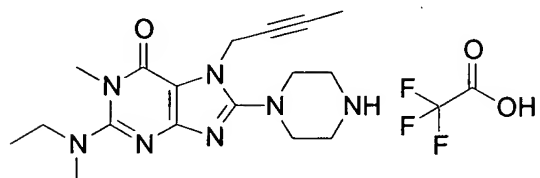
Example 53.



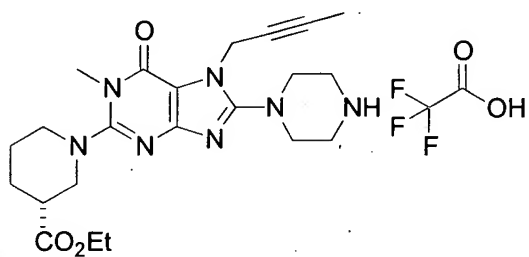
Example 54.



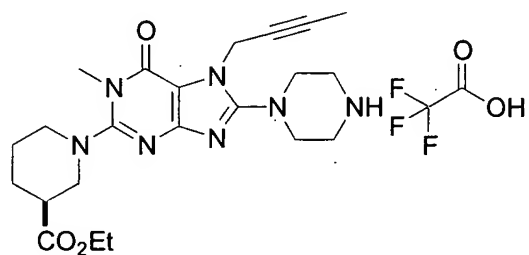
Example 55.



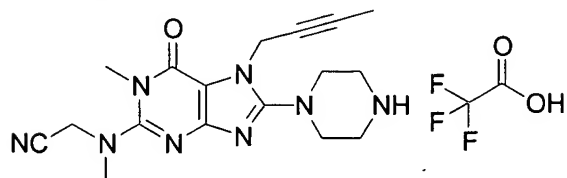
Example 56.



Example 57.

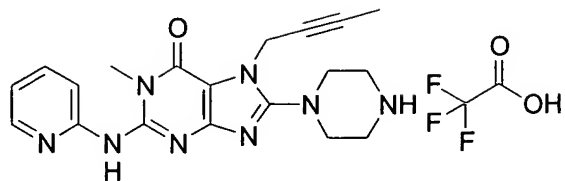


Example 58.

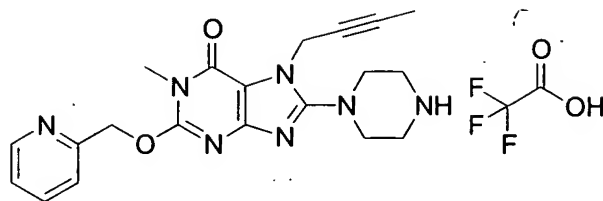


Example 59.

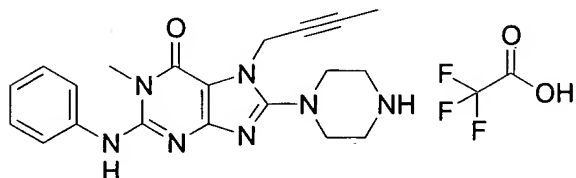
Example 60.



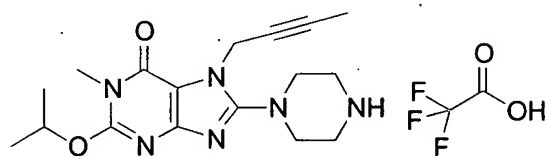
Example 65.



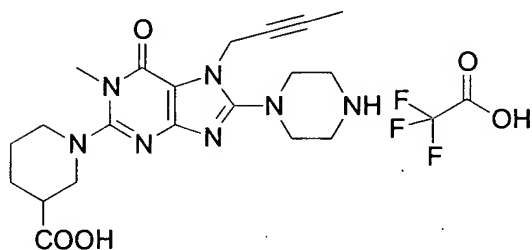
Example 61.



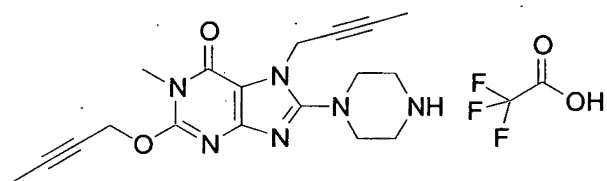
Example 66.



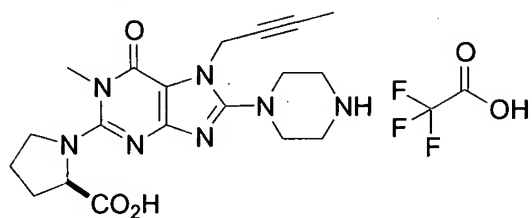
Example 62.



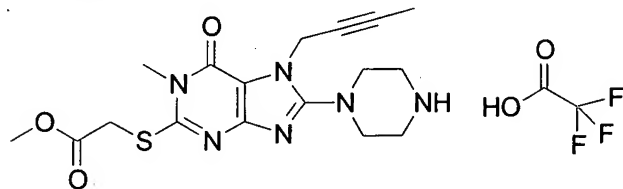
Example 67.



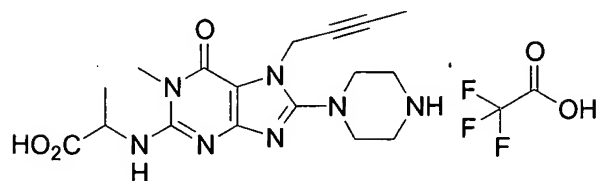
Example 63.



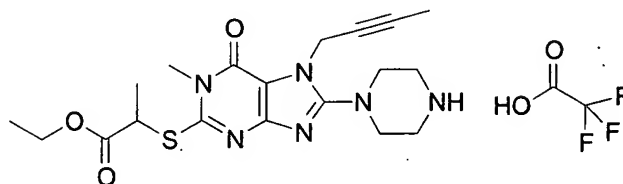
Example 68.



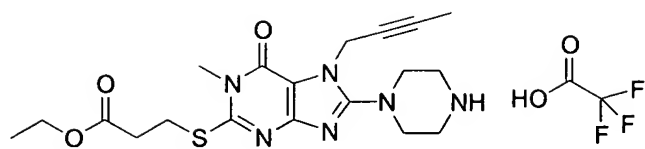
Example 64.



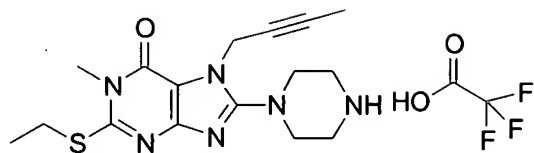
Example 69.



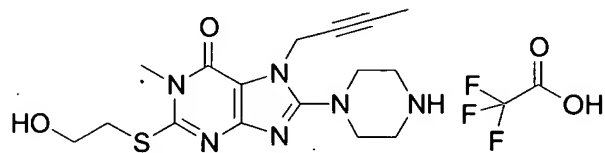
Example 70.



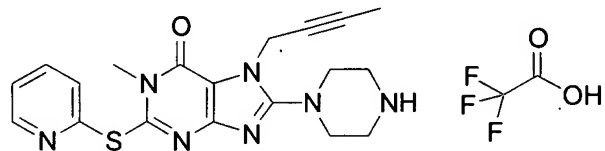
Example 71.



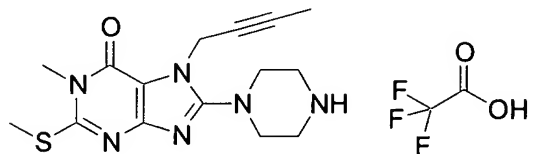
Example 72.



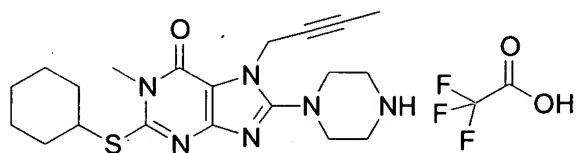
Example 73.



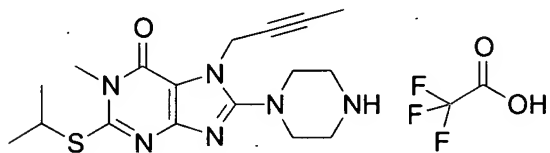
Example 74.



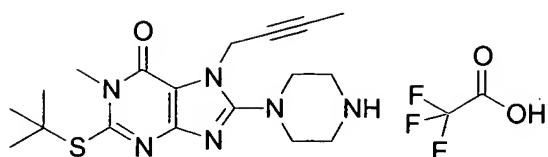
Example 75.



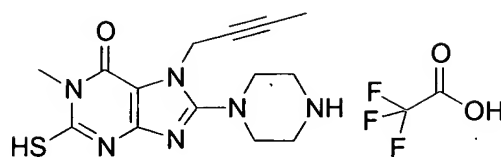
Example 76.



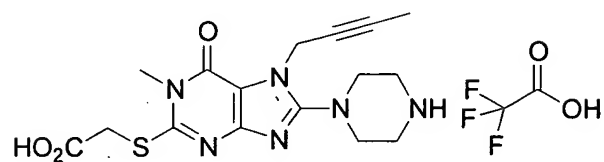
Example 77.



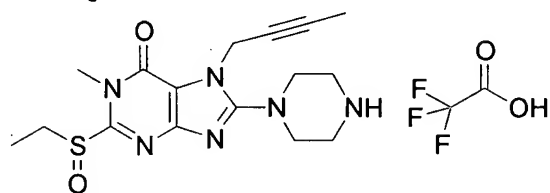
Example 78.



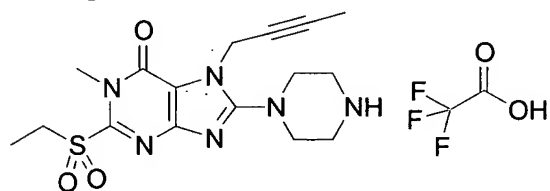
Example 79.



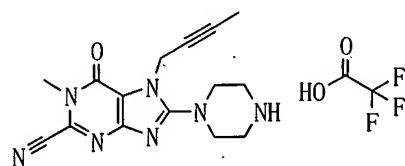
Example 80.



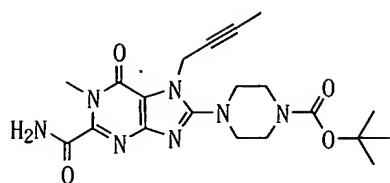
Example 81.



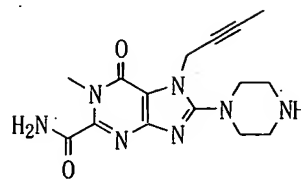
Example 82.



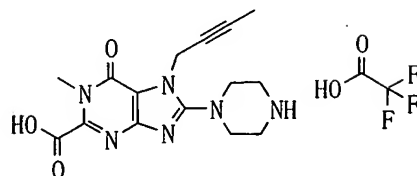
Example 83. a)



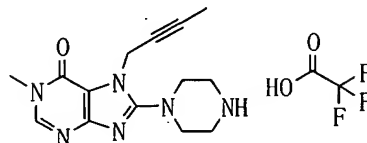
Example 83. b)



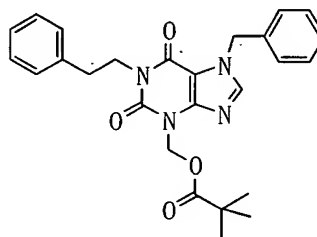
Example 84.



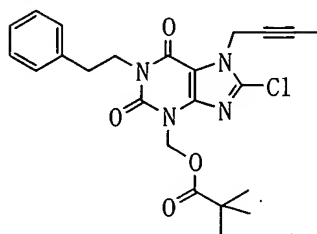
Example 85.



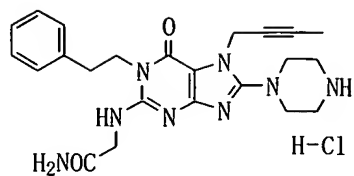
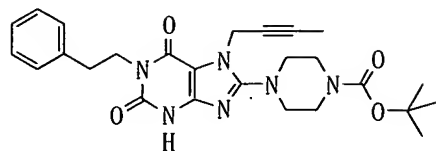
Example 86. a)



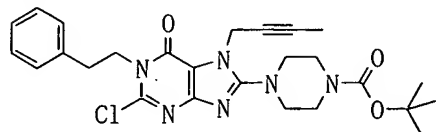
Example 86. b)



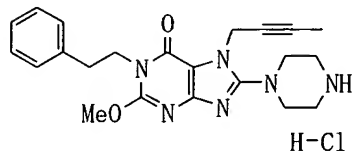
Example 86. c)



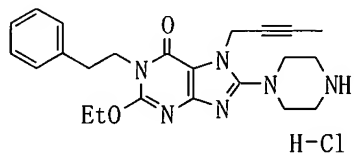
Example 86. d)



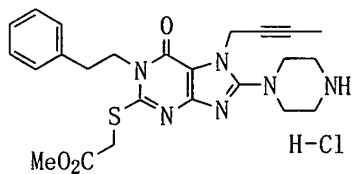
Example 86. e)



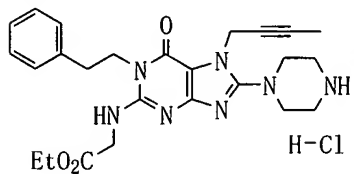
Example 87.



Example 88.

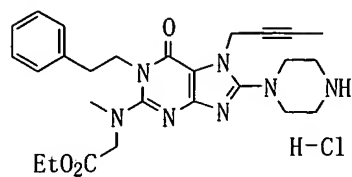


Example 89.

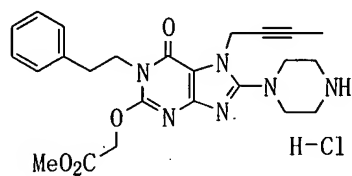


Example 90.

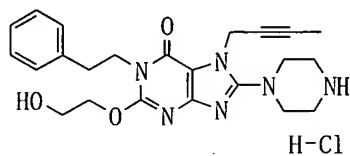
## Example 91.



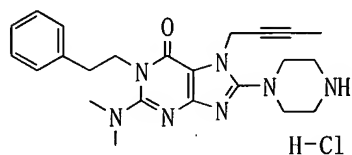
## Example 92.



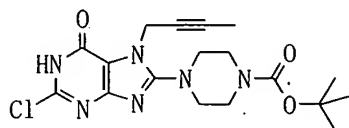
## Example 93.



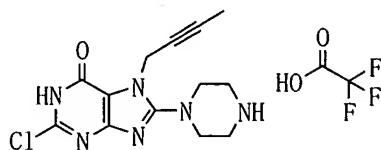
## Example 94.



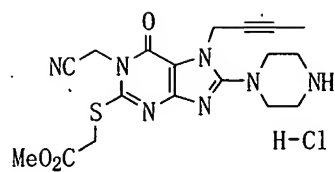
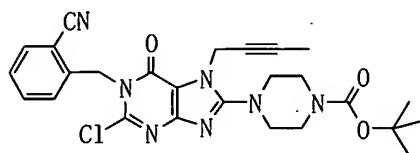
## Example 95. a)



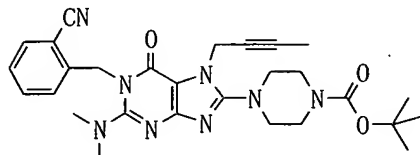
## Example 95. b)



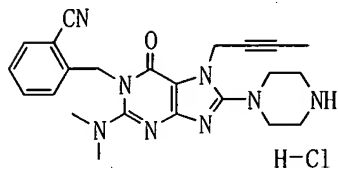
Example 96. a)



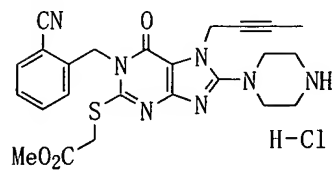
Example 96. b)



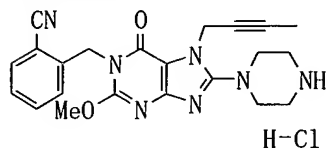
Example 96. c)



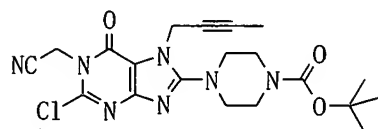
Example 97.



Example 98.



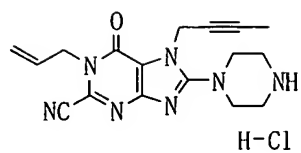
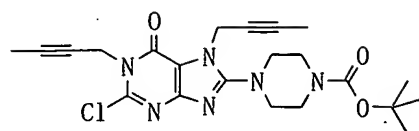
Example 99. a)



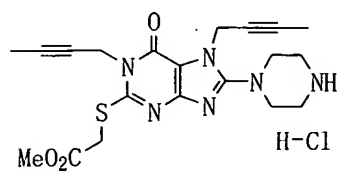
Example 99. b)



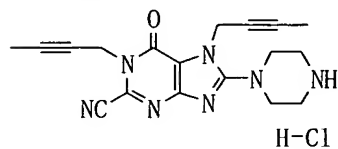
Example 100. a)



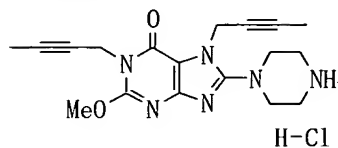
Example 100. b)



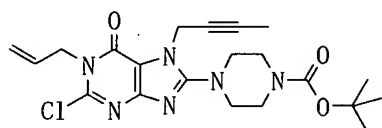
Example 101.



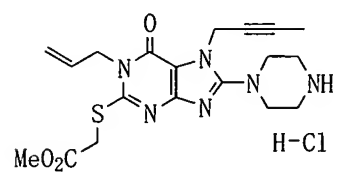
Example 102.



Example 103. a)

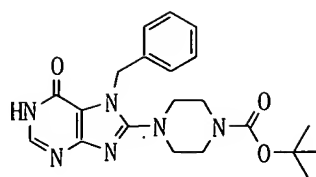
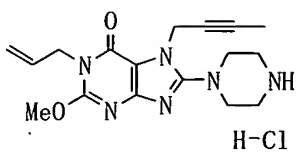


Example 103. b)

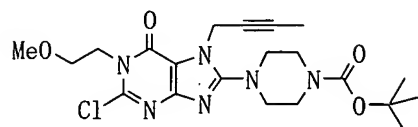


Example 104.

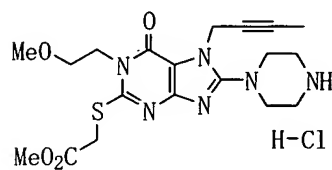
Example 105.



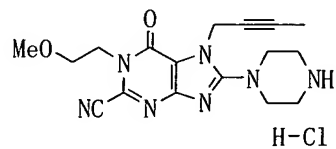
Example 106. a)



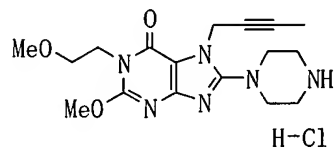
Example 106. b)



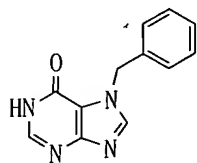
Example 107.



Example 108.

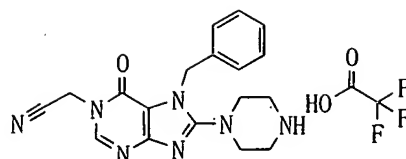
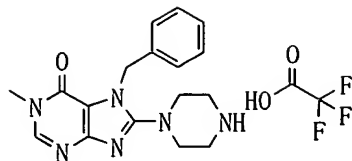


Example 109. a)

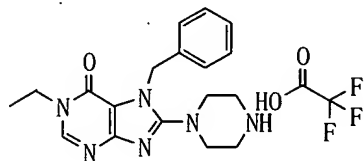


Example 109. b)

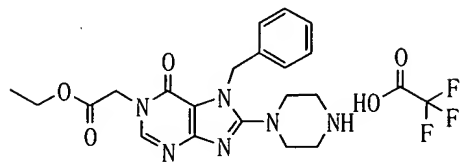
Example 109. c)



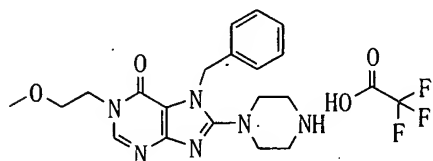
Example 110.



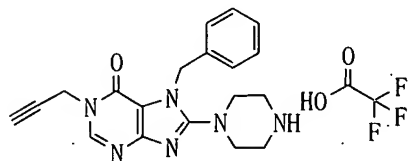
Example 111.



Example 112.

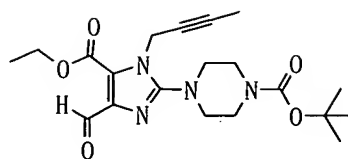
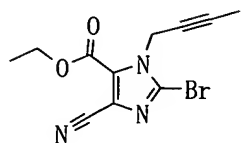


Example 113.

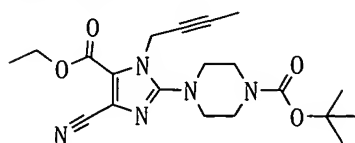


Example 114.

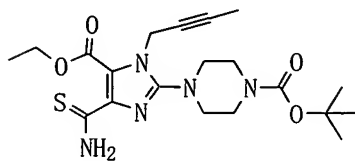
Example 115. a)



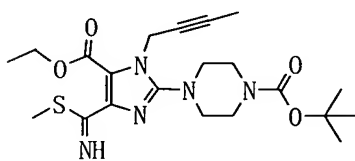
Example 115. b)



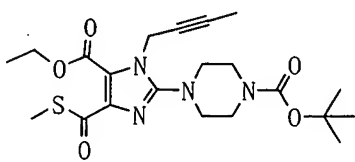
Example 115. c)



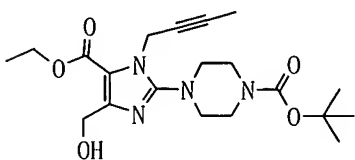
Example 115. d)



Example 115. e)

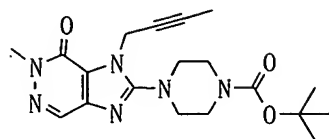


Example 115. f)

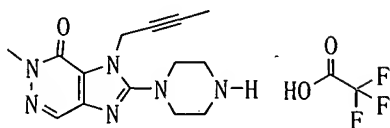


Example 115. g)

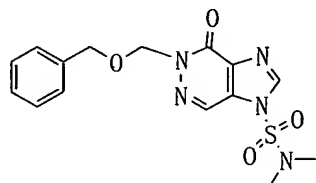
Example 115. h)



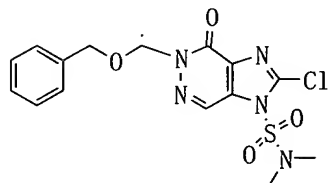
Example 115. i)



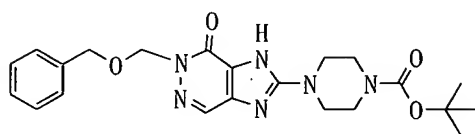
Example 116. a)



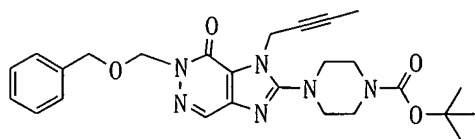
Example 116. b)



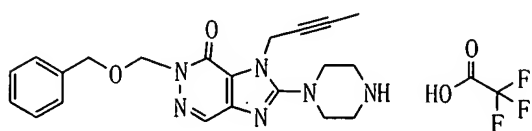
Example 116. c)



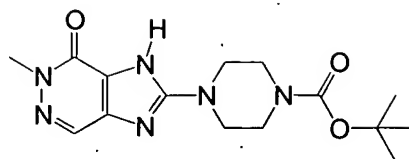
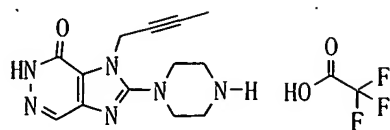
Example 116. d)



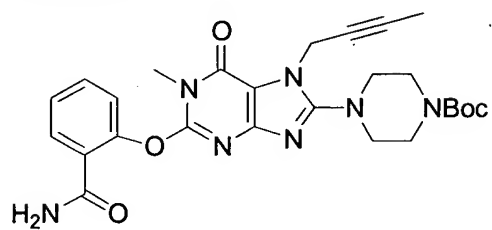
Example 116. e)



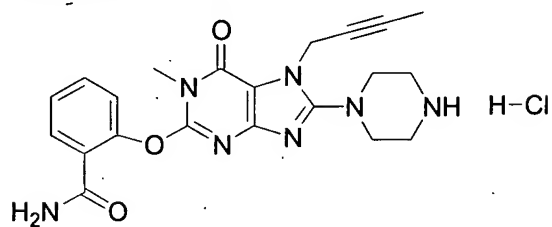
Example 117.



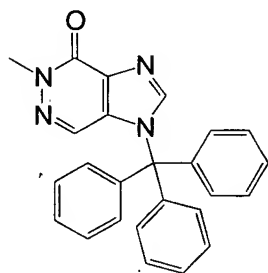
Example 118. a)



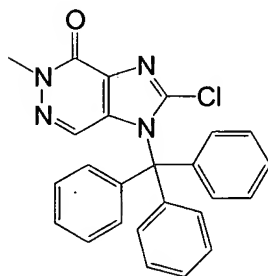
Example 118. b)



Example 119. a)

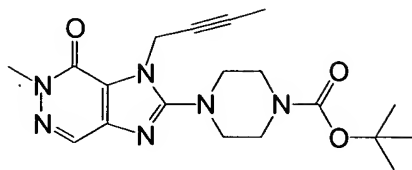


Example 119. b)

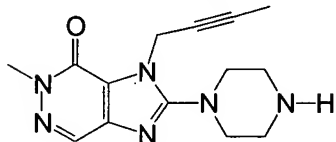


Example 119. c)

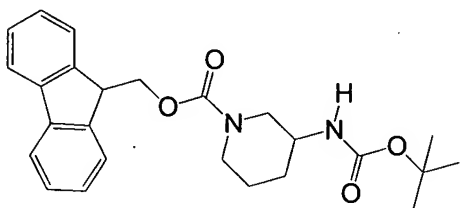
Example 119. d)



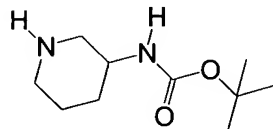
Example 119. e)



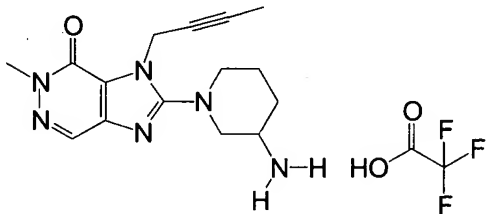
Example 120. a)



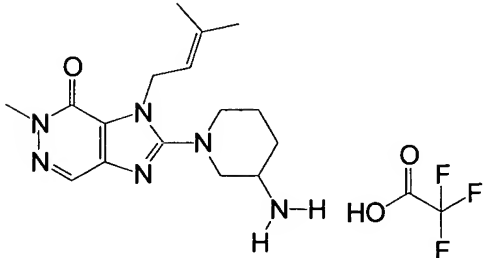
Example 120. b)



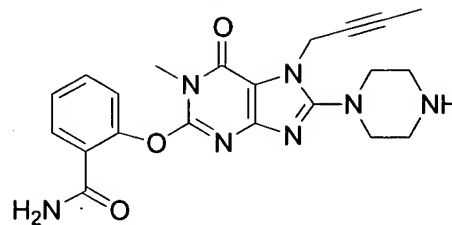
Example 120. c)



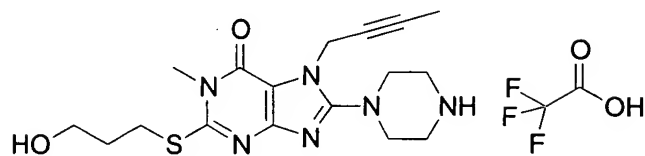
Example 121



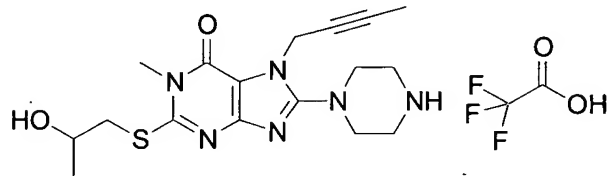
Example 122.



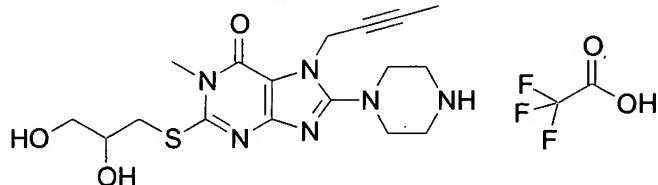
Example 123.



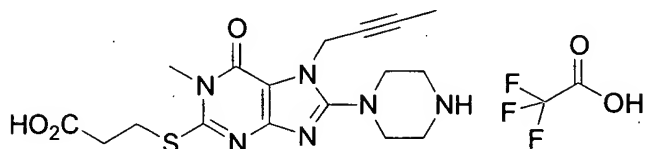
Example 124.



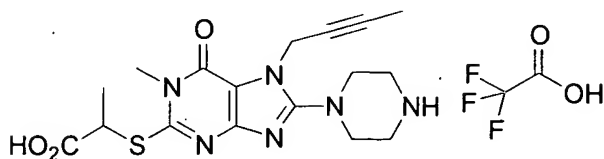
Example 125.



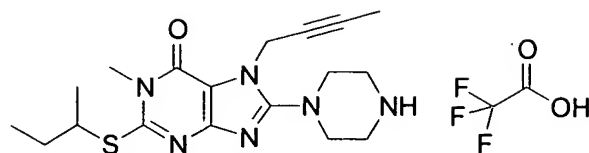
Example 126.



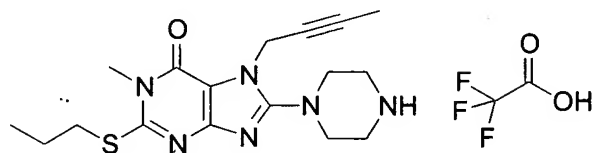
Example 127.



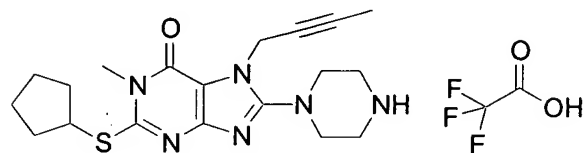
Example 128.



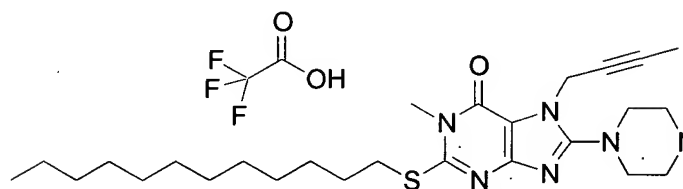
Example 129.



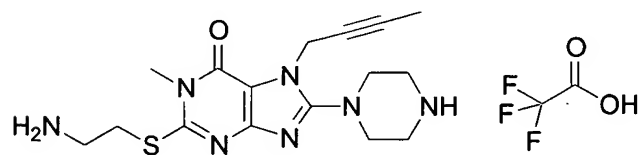
Example 130.



Example 131.

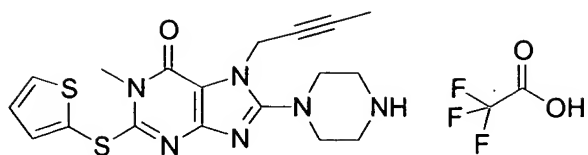


Example 132.

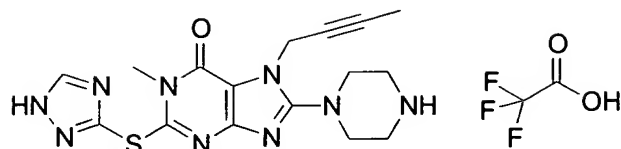


Example 133.

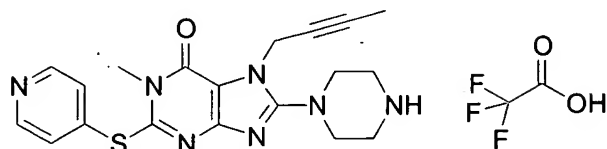




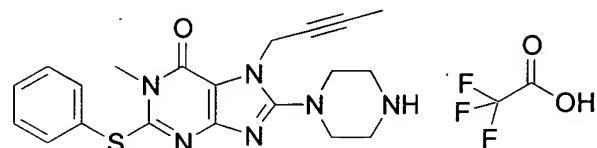
Example 134.



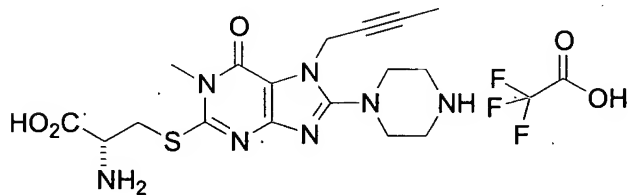
Example 135.



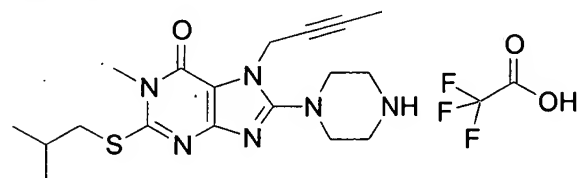
Example 136.



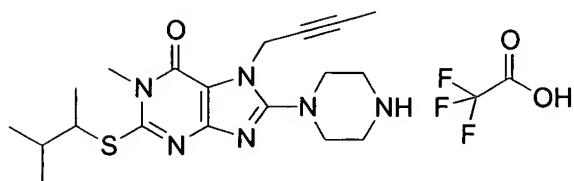
Example 137.



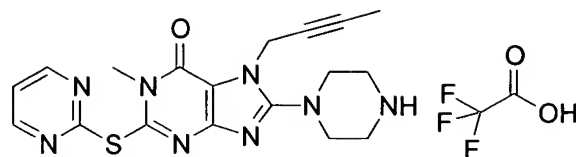
Example 138.



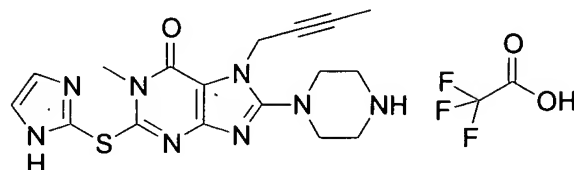
Example 139.



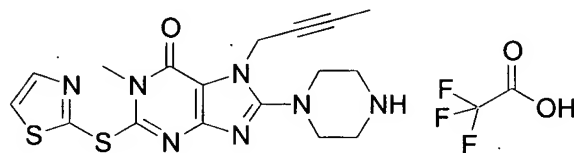
Example 140.



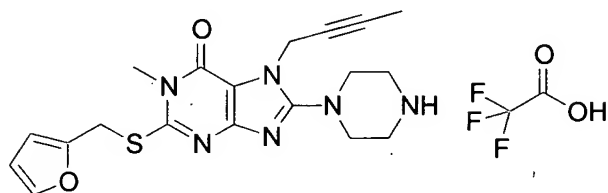
Example 141.



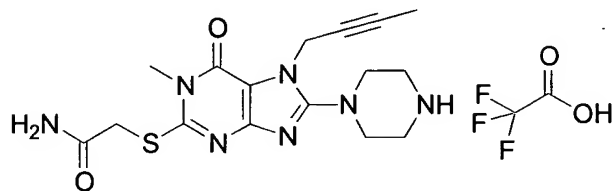
Example 142.



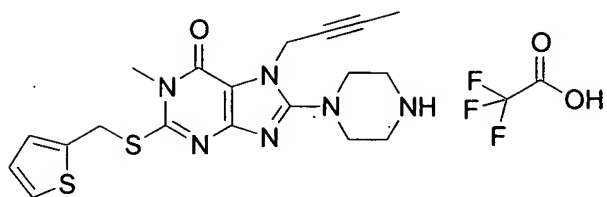
Example 143.



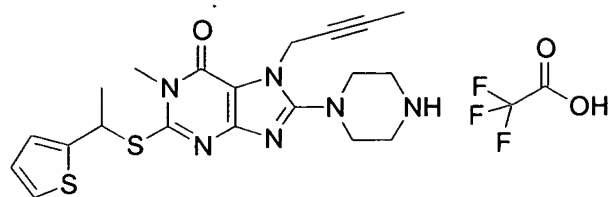
Example 144.



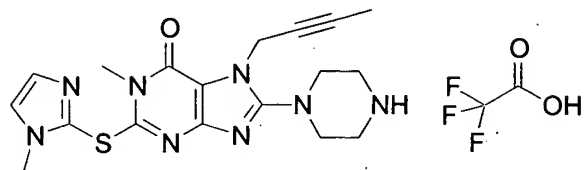
Example 145.



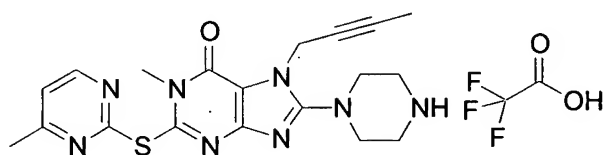
Example 146.



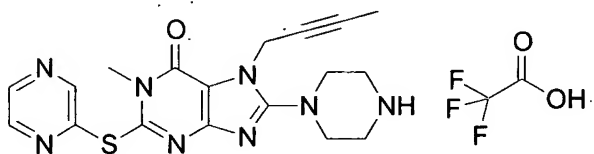
Example 147.



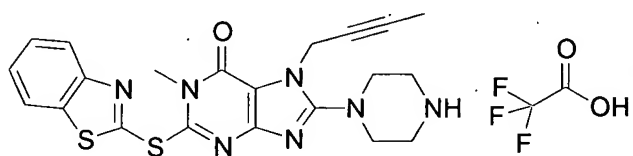
Example 148.



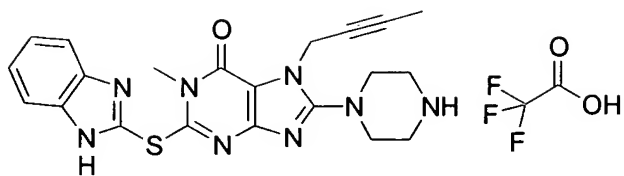
Example 149.



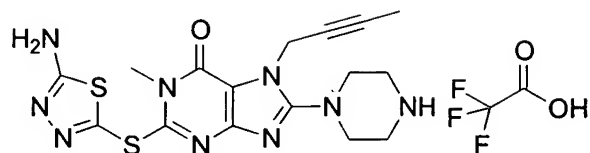
Example 150.



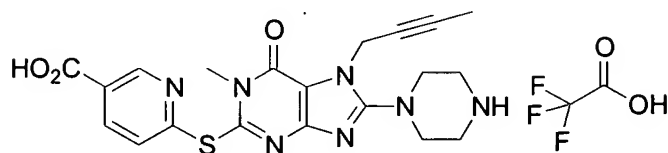
Example 151.



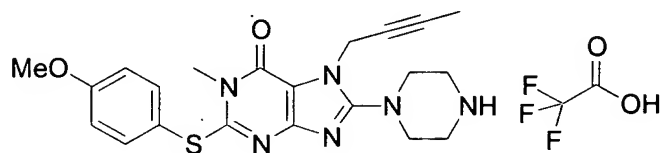
Example 152.



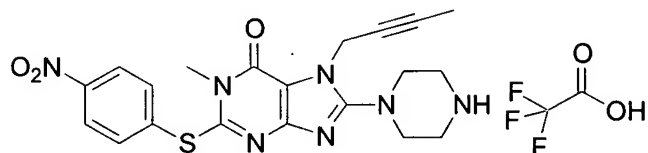
Example 153.



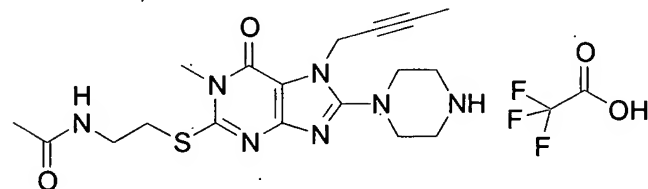
Example 154.



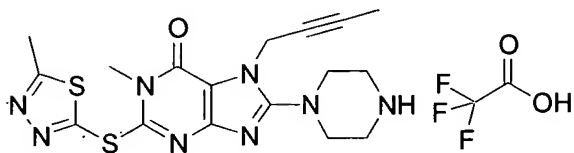
Example 155.



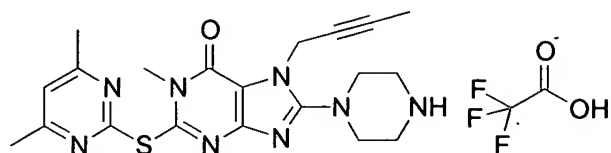
Example 156.



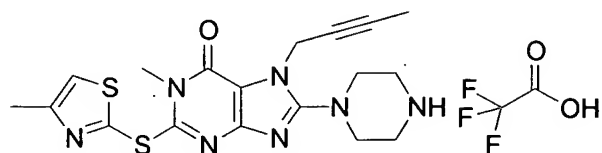
Example 157.



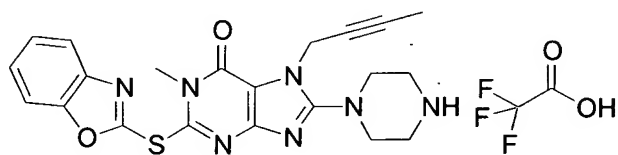
Example 158.



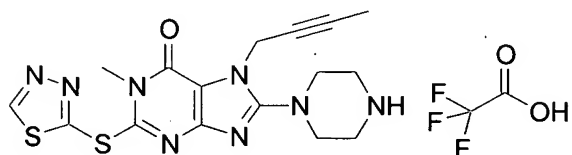
Example 159.



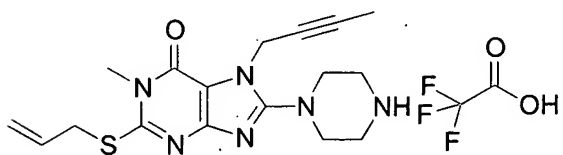
Example 160.



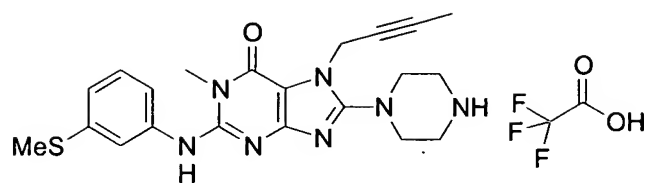
Example 161.



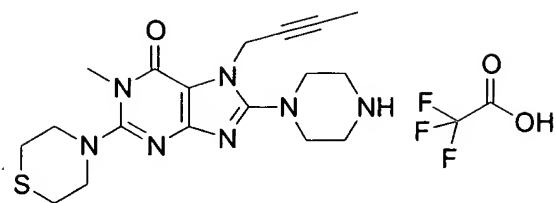
Example 162.



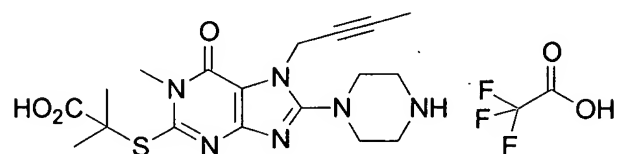
Example 163.



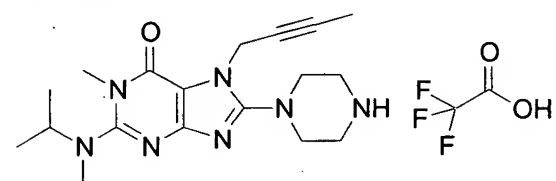
Example 164.



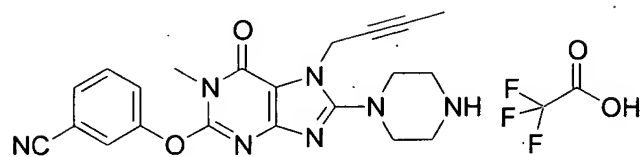
Example 165.



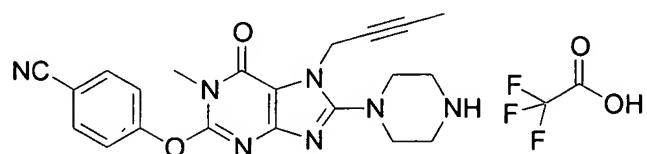
Example 166.



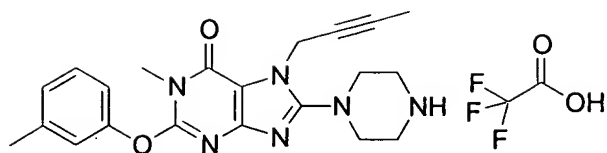
Example 167.



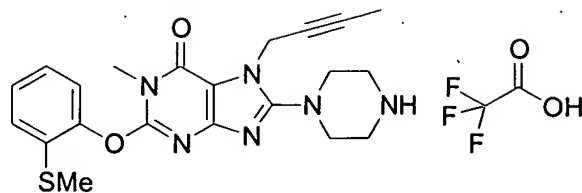
Example 168.



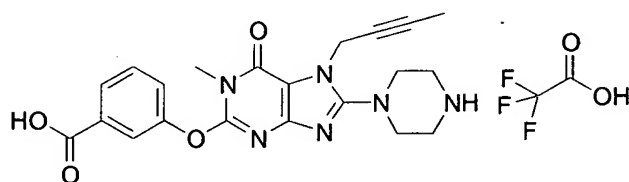
Example 169.



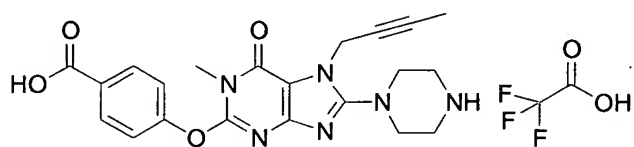
Example 170.



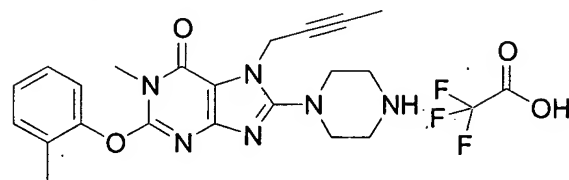
Example 171.



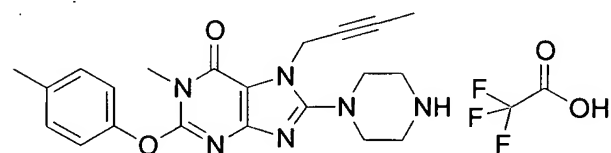
Example 172.



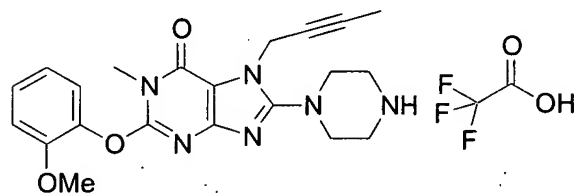
Example 173.



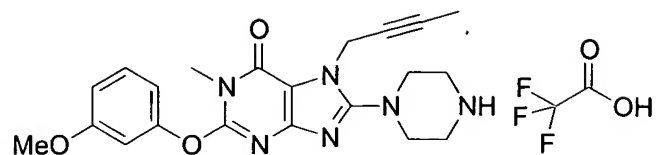
Example 174.



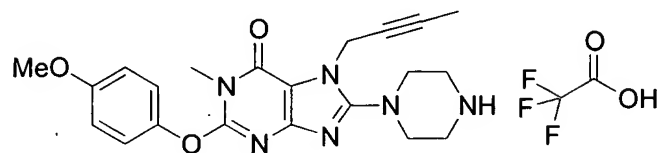
Example 175.



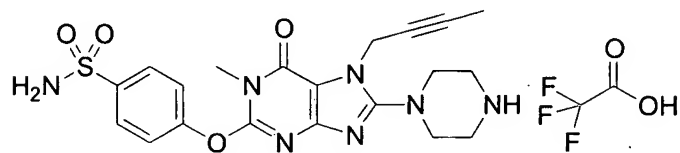
Example 176.



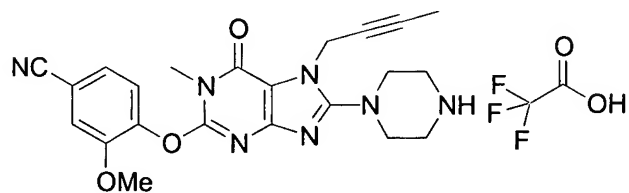
Example 177.



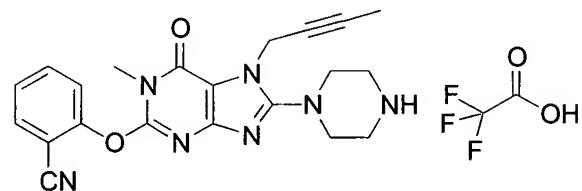
Example 178.



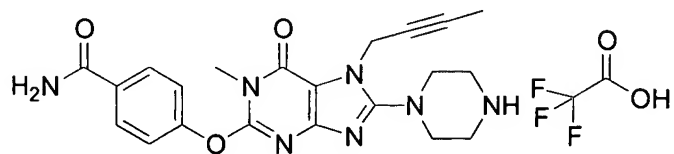
Example 179.



Example 180.

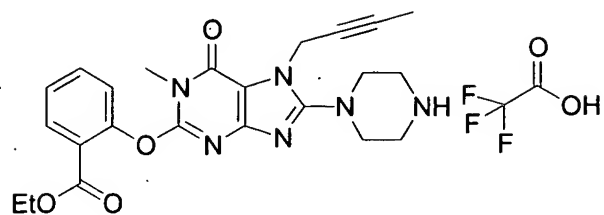


Example 181.

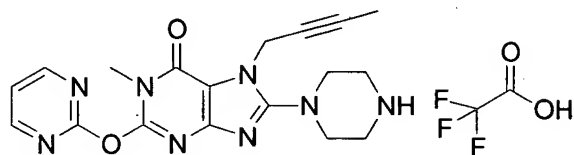




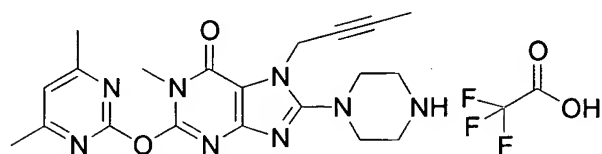
Example 182.



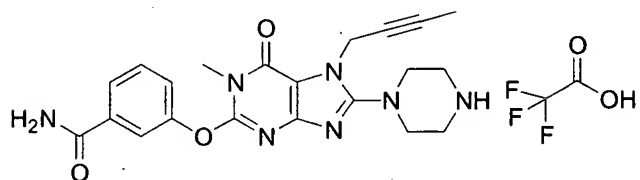
Example 183.



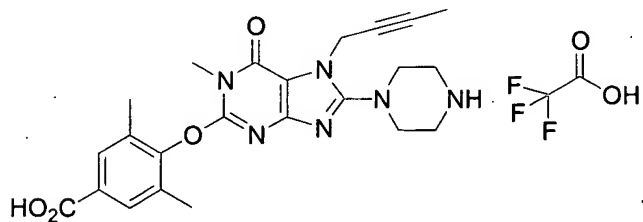
Example 184.



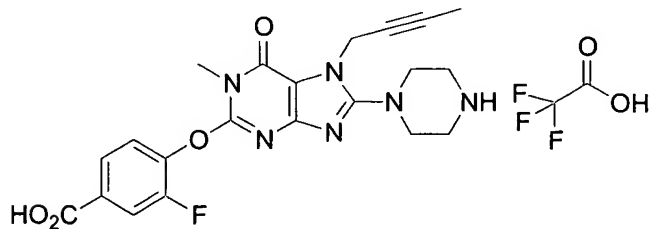
Example 185.



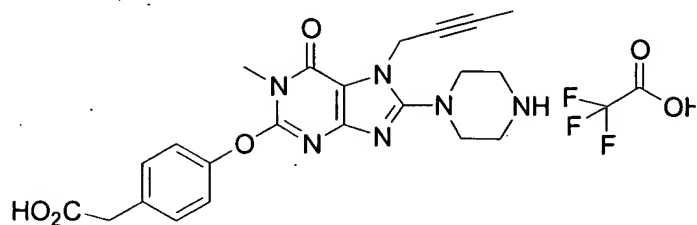
Example 186.



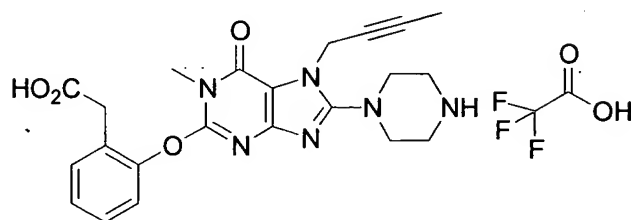
Example 187.



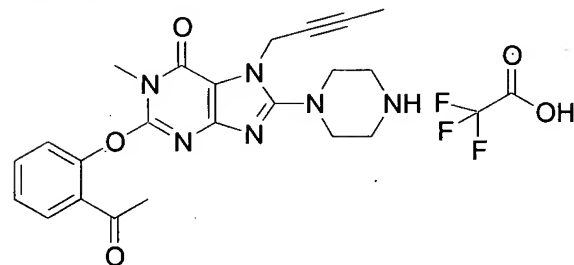
Example 188.



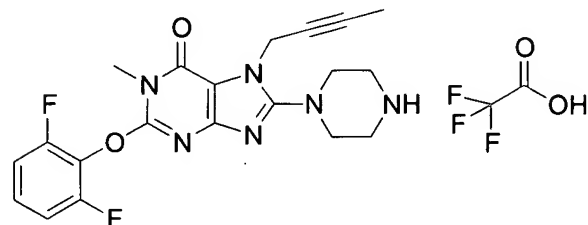
Example 189.



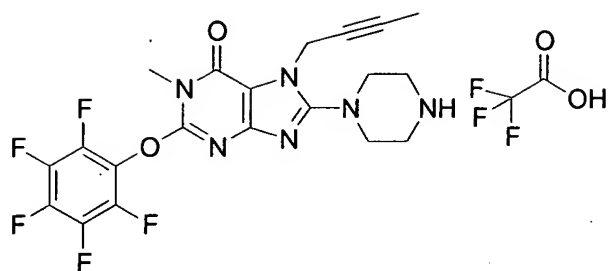
Example 190.



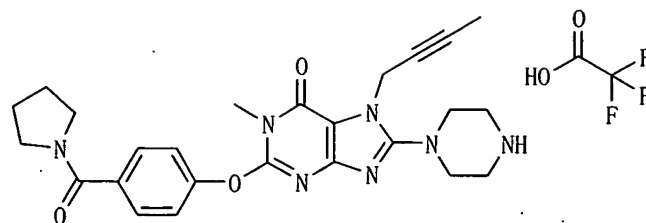
Example 191.



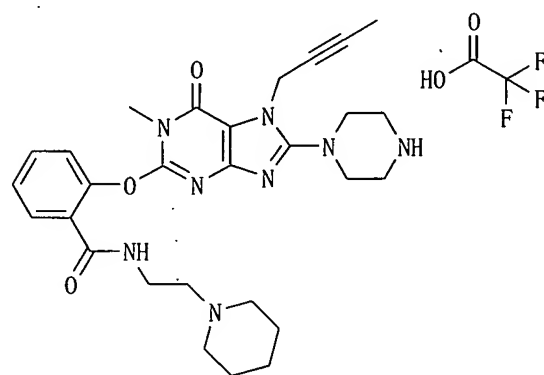
Example 192.



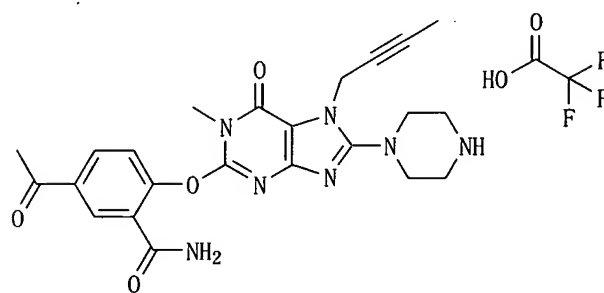
Example 193.



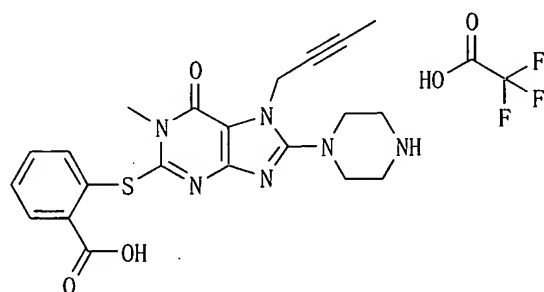
Example 194.



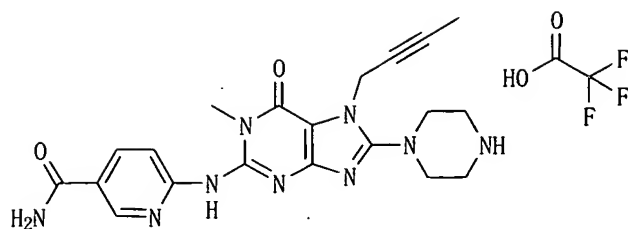
Example 195.



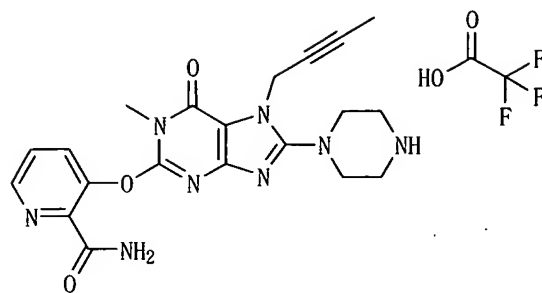
Example 196.



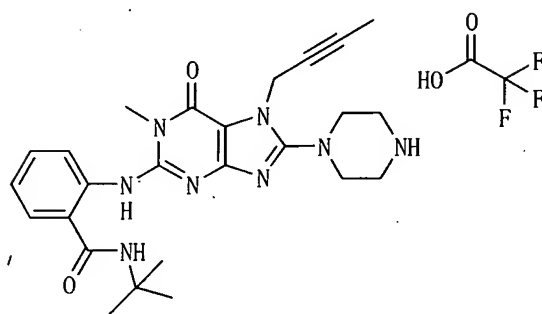
Example 197.



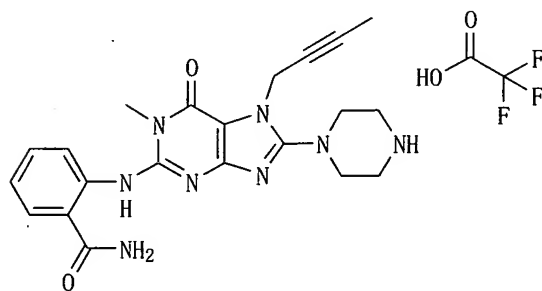
Example 198.



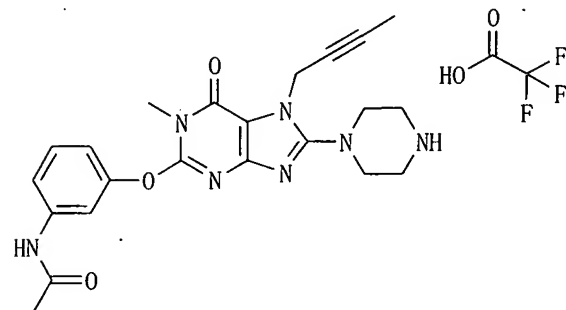
Example 199.



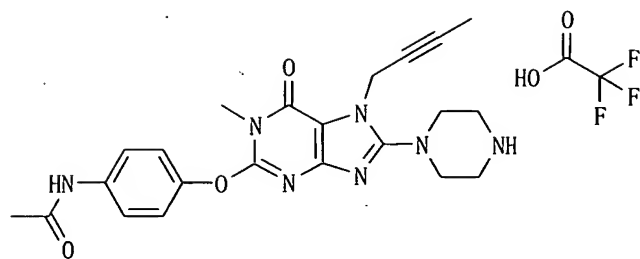
Example 200, 201.



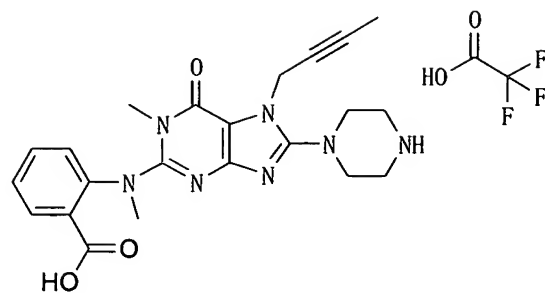
Example 202.



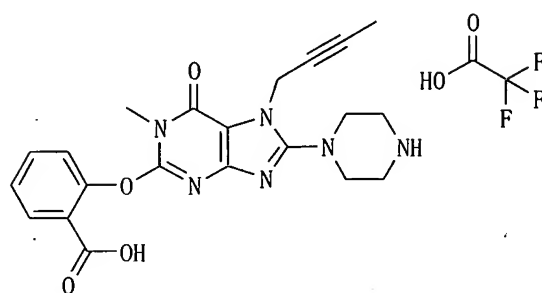
Example 203.



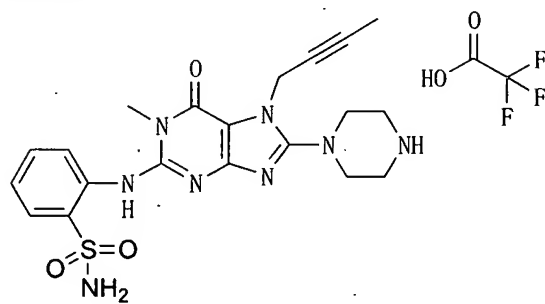
Example 204.



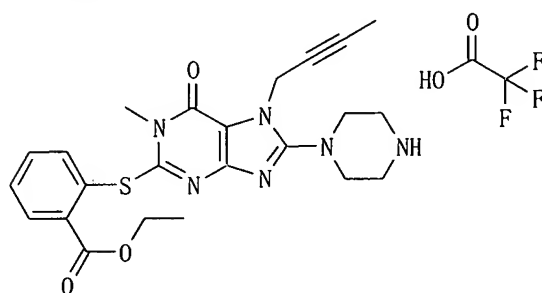
Example 205.



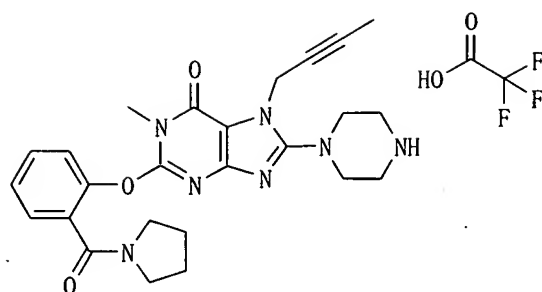
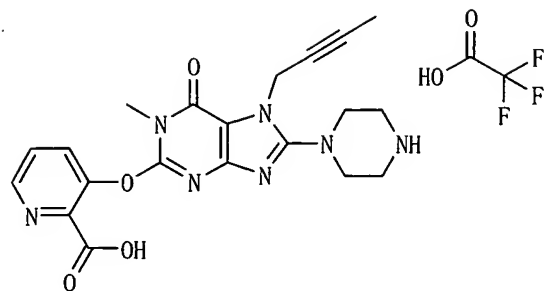
Example 206.



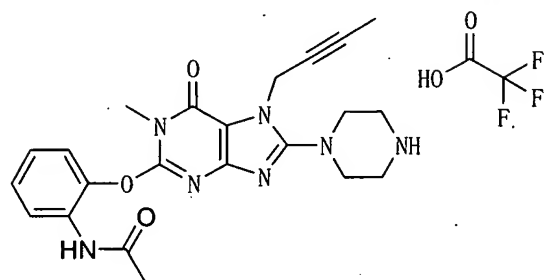
Example 207.



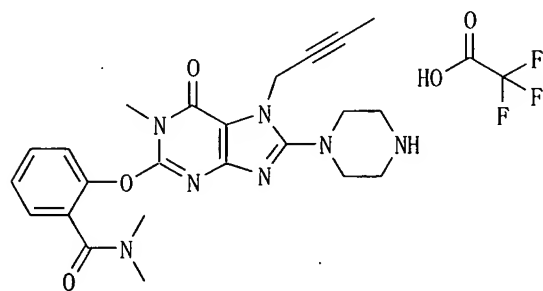
Example 208.



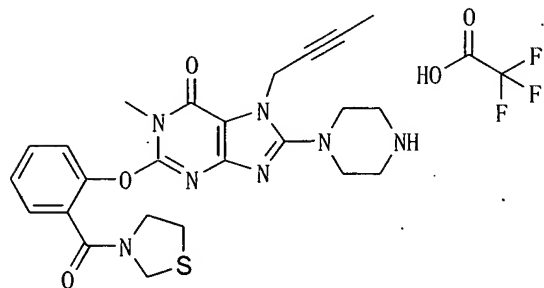
Example 209.



Example 210.

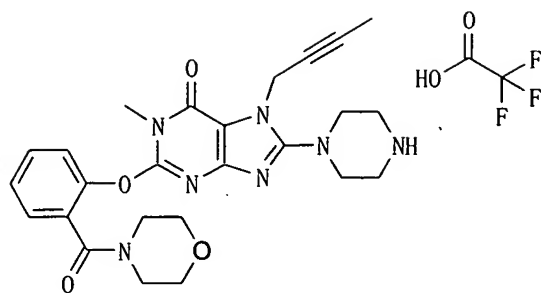


Example 211.

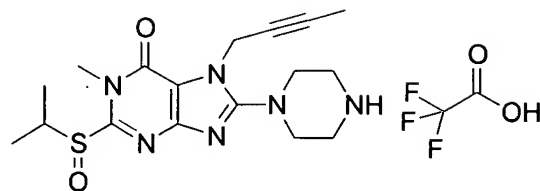


Example 212.

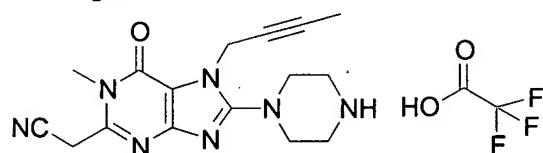
Example 213.



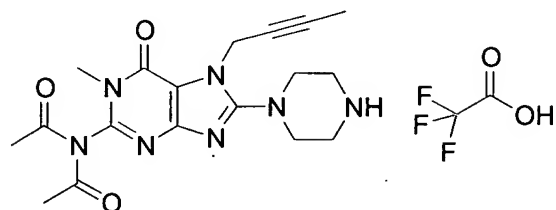
Example 218.



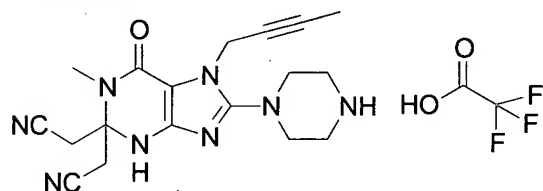
Example 214.



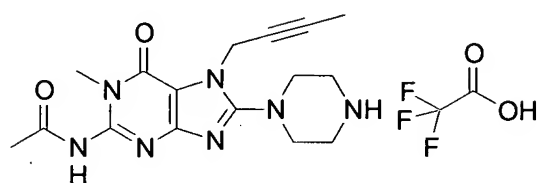
Example 219.



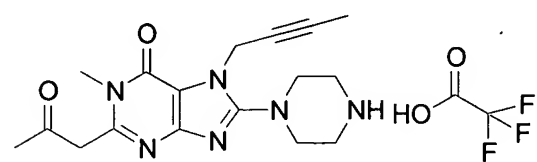
Example 215.



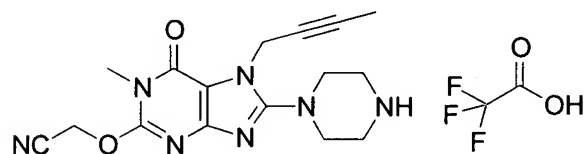
Example 220.



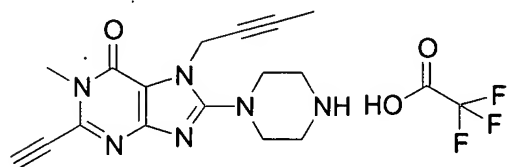
Example 216.



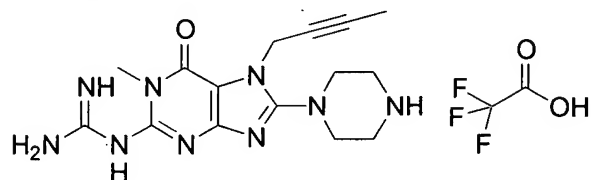
Example 221.



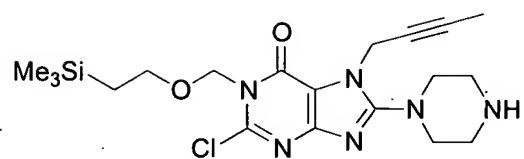
Example 217.



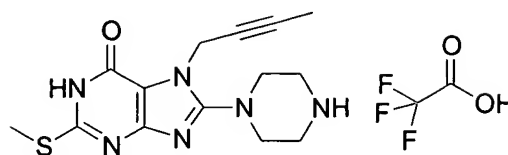
Example 222.



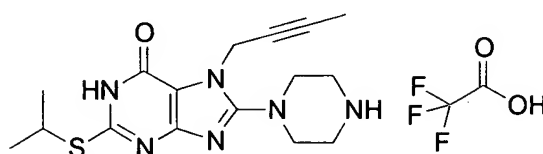
Example 223. a)



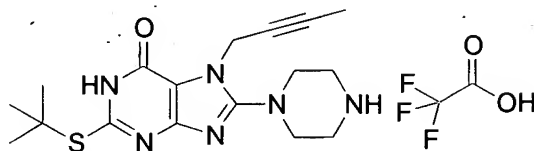
Example 223. b)



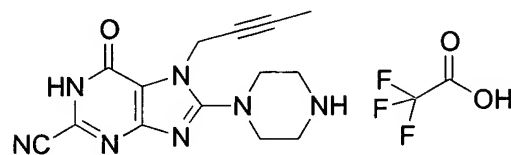
Example 224.



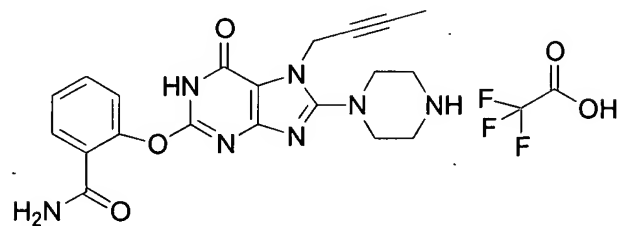
Example 225.



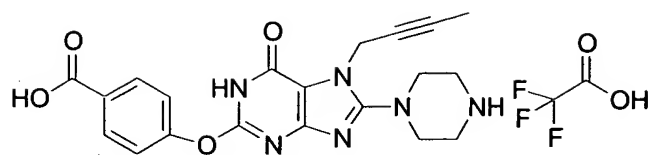
Example 226.



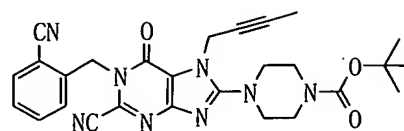
Example 227.



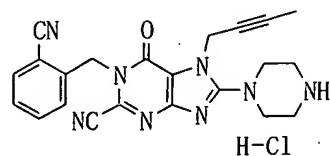
Example 228.



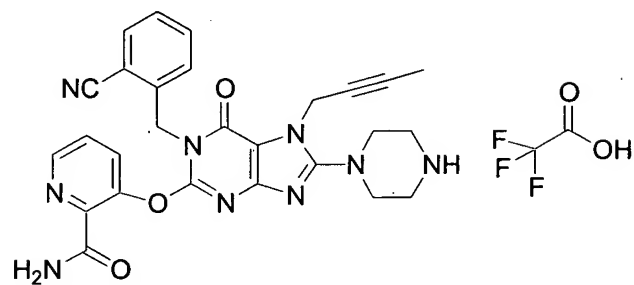
Example 229. a)



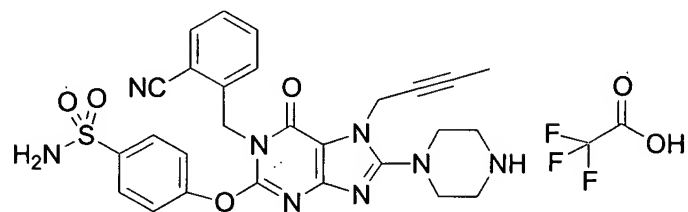
Example 229. b)



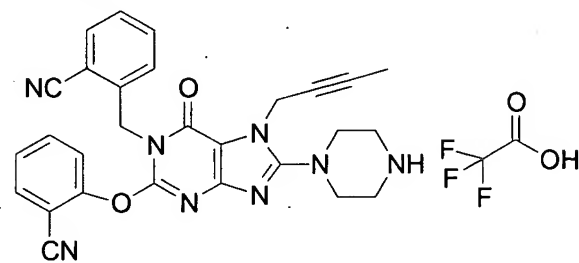
Example 230.



Example 231.

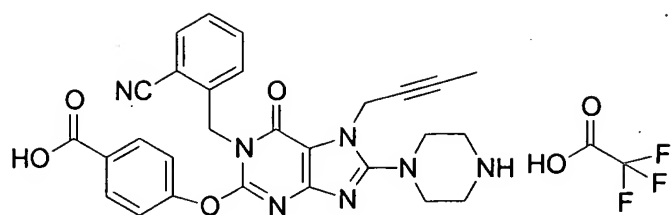


Example 232.

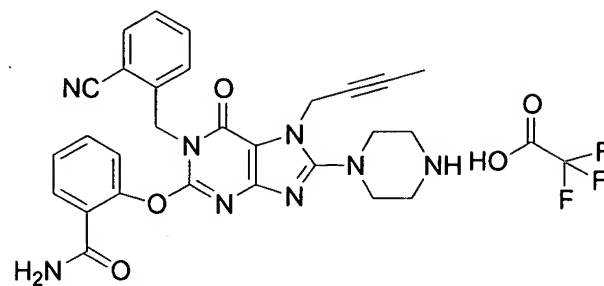


Example 233.

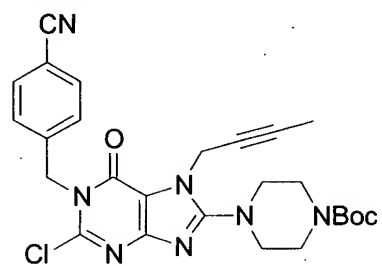




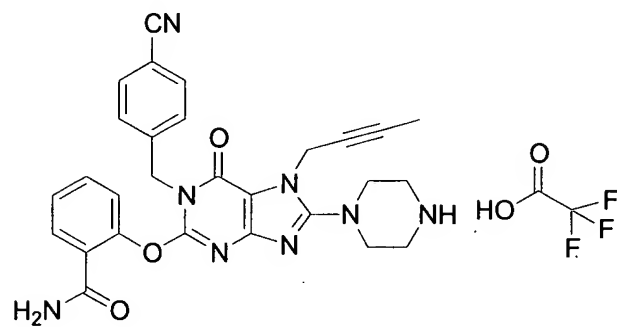
Example 234.



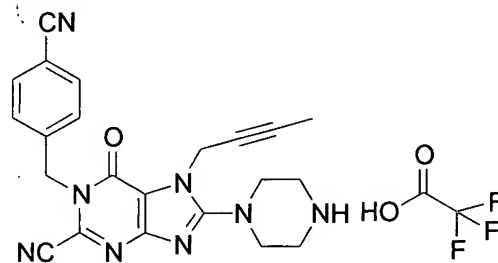
Example 235. a)



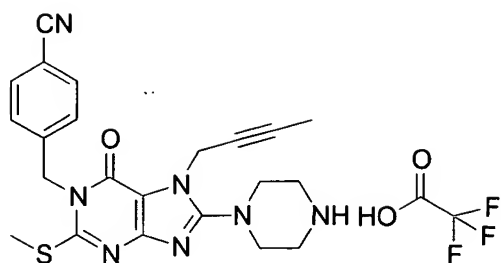
Example 235. b)



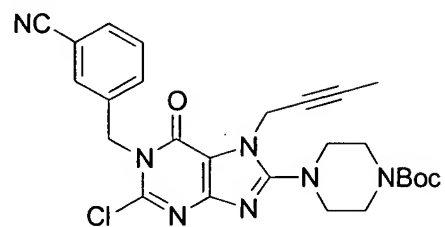
Example 236.



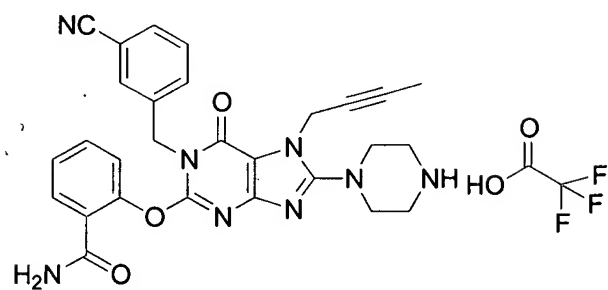
Example 237.



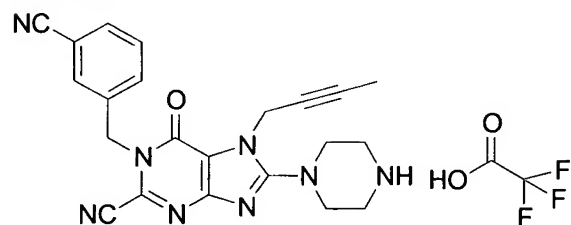
Example 238. a)



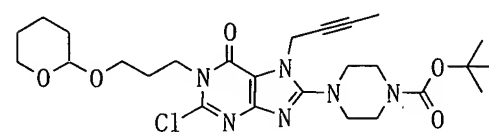
Example 238. b)



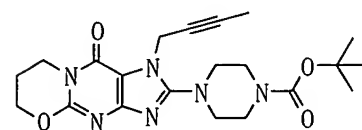
Example 239.



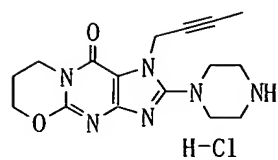
Example 240. a)



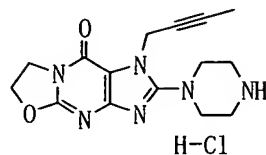
Example 240. b)



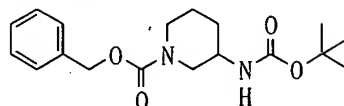
Example 240. c)



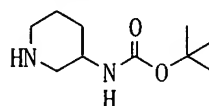
Example 241.



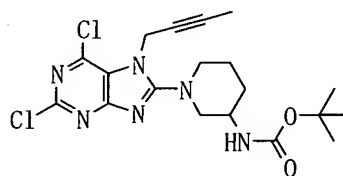
Example 242. a)



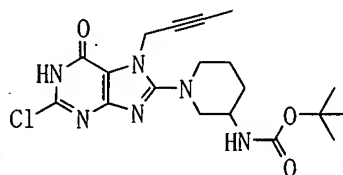
Example 242. b)



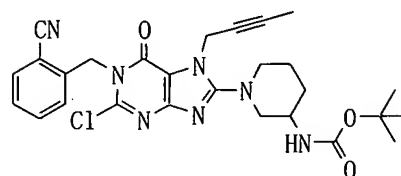
Example 242. c)



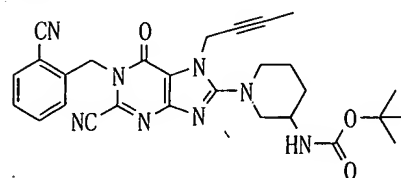
Example 242. d)



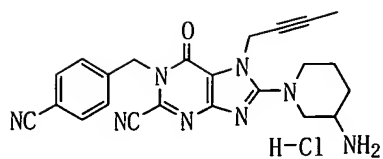
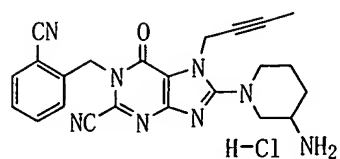
Example 242. e)



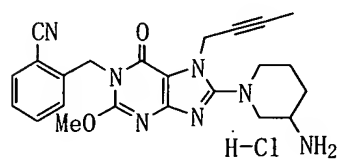
Example 242. f)



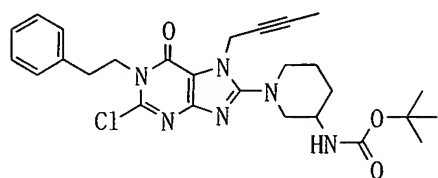
Example 242. g)



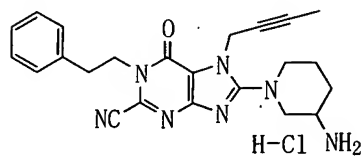
Example 243.



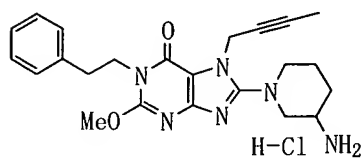
Example 244. a)



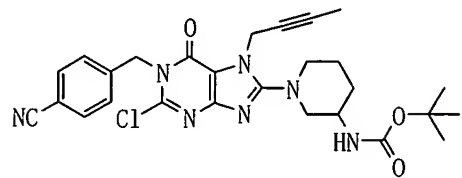
Example 244. b)



Example 245.

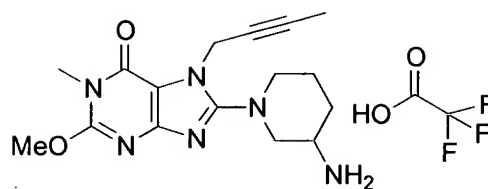
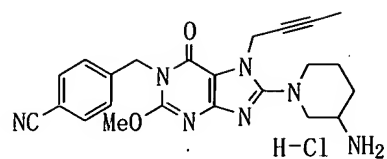


Example 246. a)

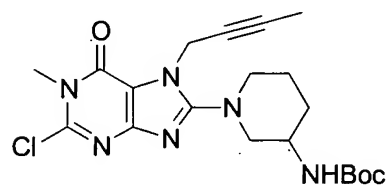


Example 246. b)

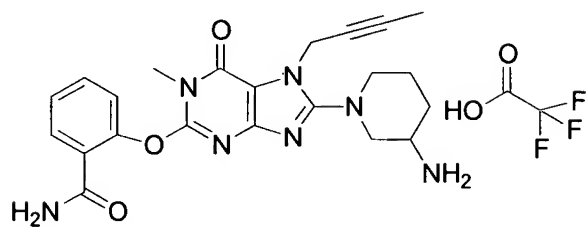
Example 247.



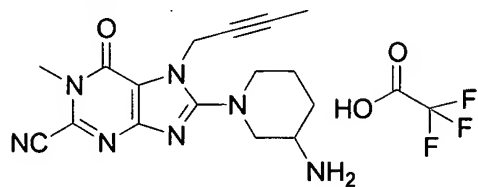
Example 248. a)



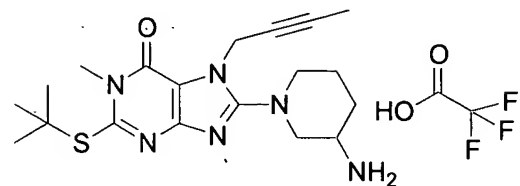
Example 248. b)



Example 249.

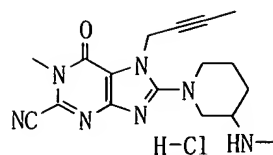
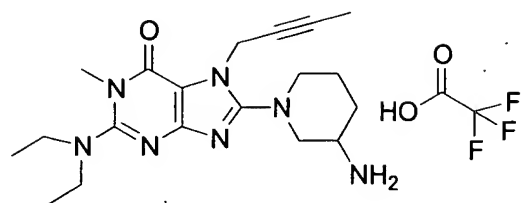


Example 250.

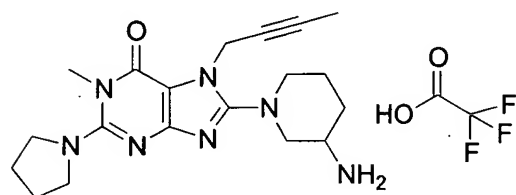


Example 251.

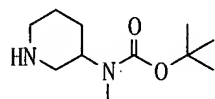
Example 252.



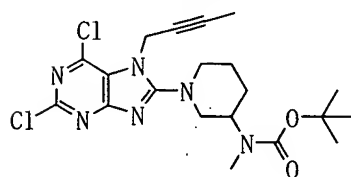
Example 253.



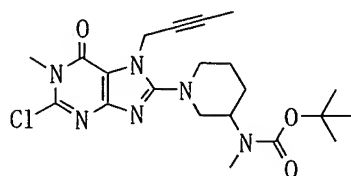
Example 254. a)



Example 254. b)

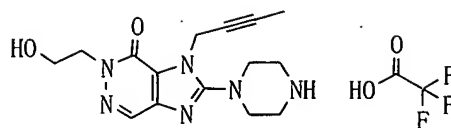
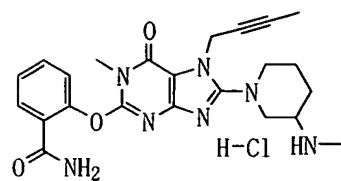


Example 254. c)

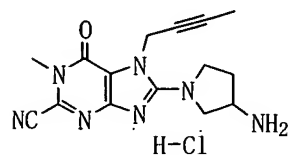


Example 254. d)

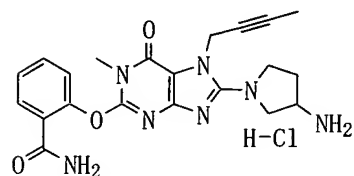
## Example 255.



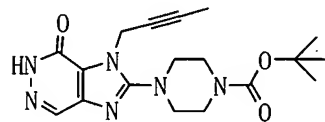
## Example 256.



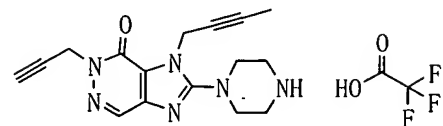
## Example 257.



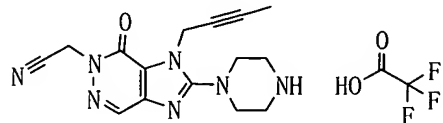
## Example 258. a)



## Example 258. b)

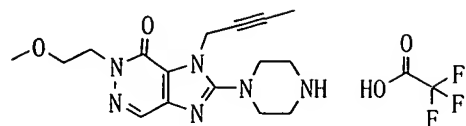


## Example 259.

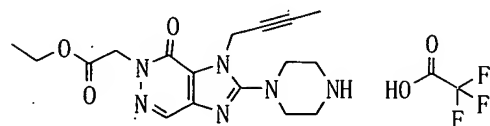


## Example 260.

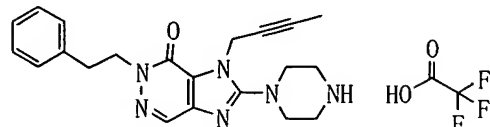
Example 261.



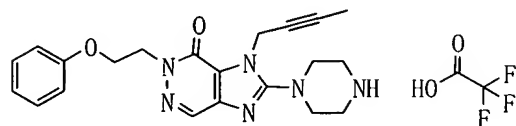
Example 262.



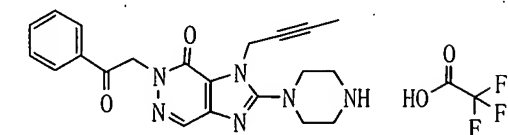
Example 263.



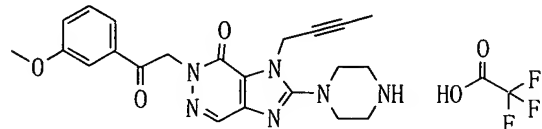
Example 264.



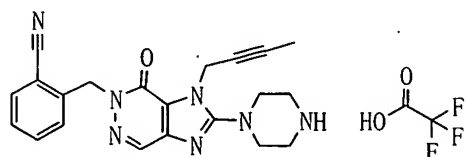
Example 265.



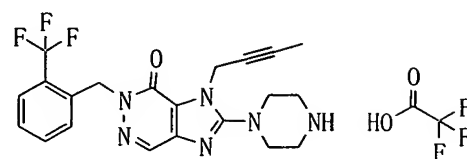
Example 266.



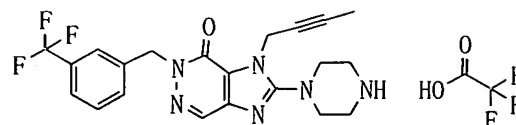
Example 267.



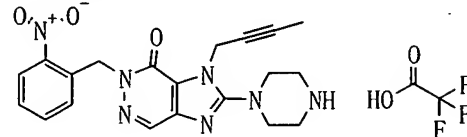
Example 268.



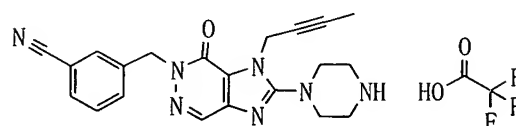
Example 269.



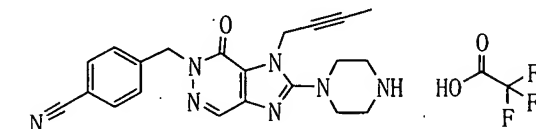
Example 270.



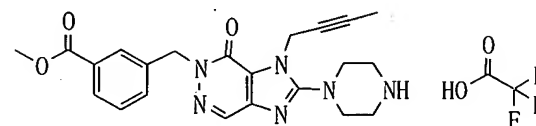
Example 271.



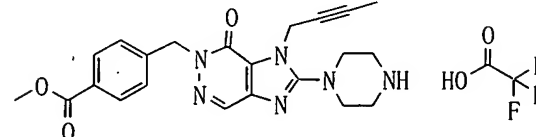
Example 272.



Example 273.

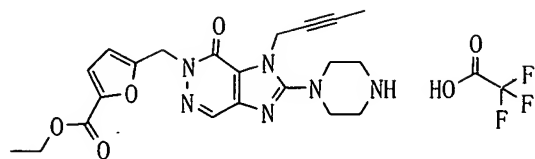


Example 274.

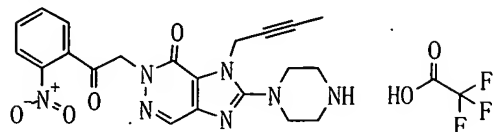




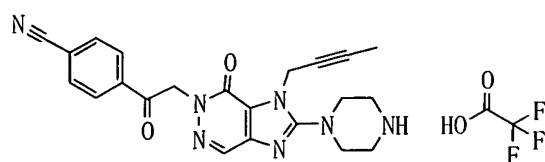
Example 275.



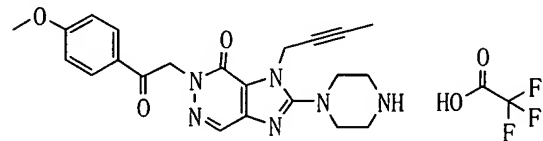
Example 276.



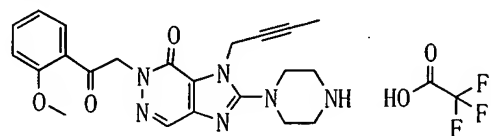
Example 277.



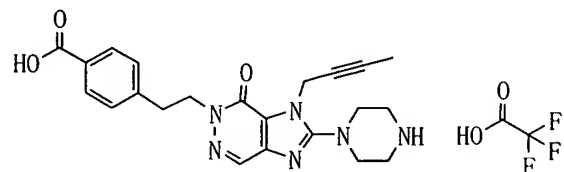
Example 278.



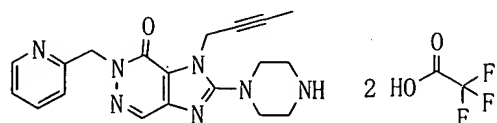
Example 279.



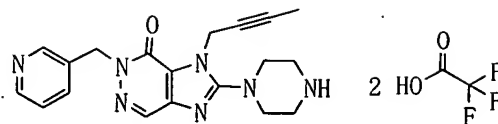
Example 280.



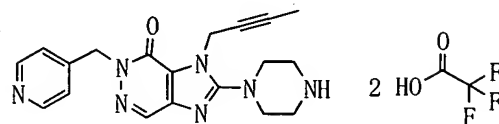
Example 281.



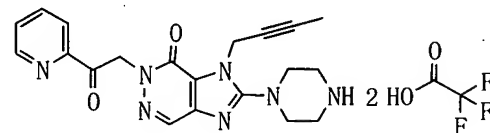
Example 282.



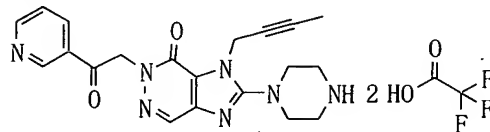
Example 283.



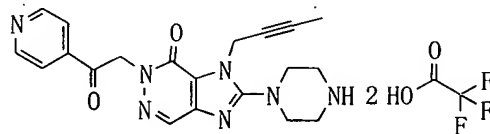
Example 284.



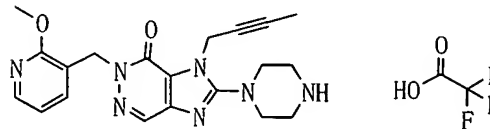
Example 285.



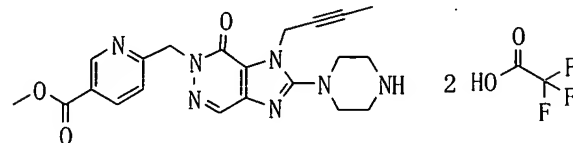
Example 286.



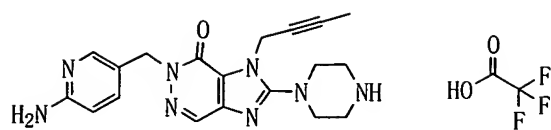
Example 287.



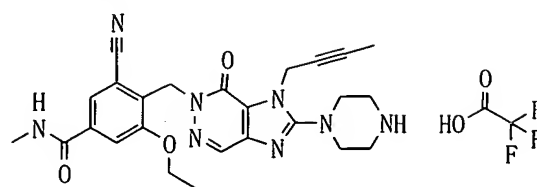
Example 288.



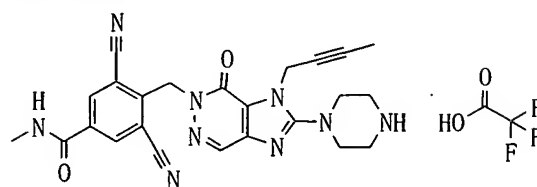
Example 289.



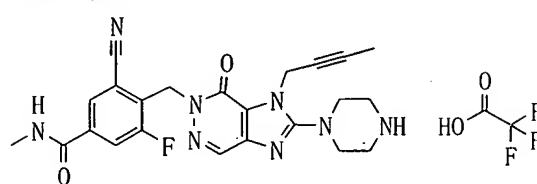
Example 290.



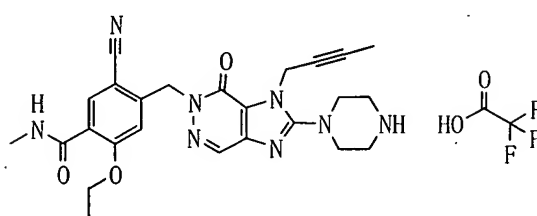
Example 291.



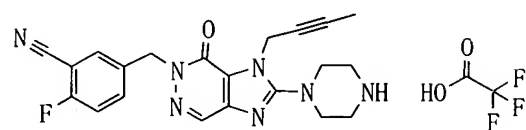
Example 292.



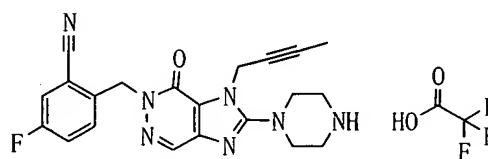
Example 293.



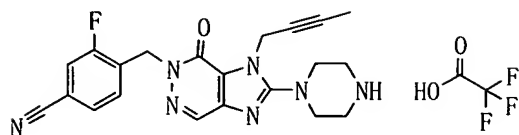
Example 294.



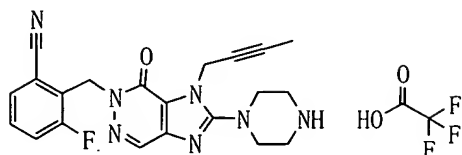
Example 295.



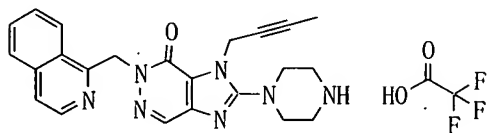
Example 296.



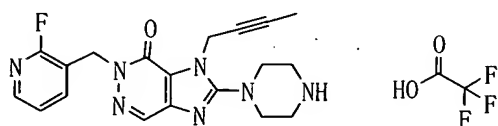
Example 297.



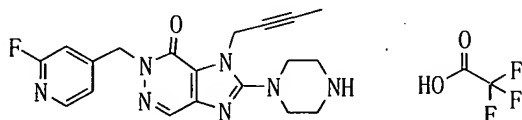
Example 298.



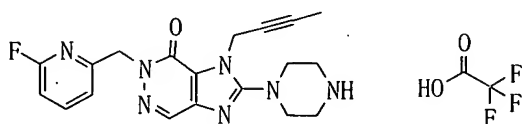
Example 299.



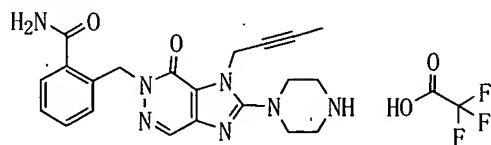
Example 300.



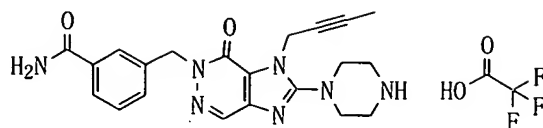
Example 301.



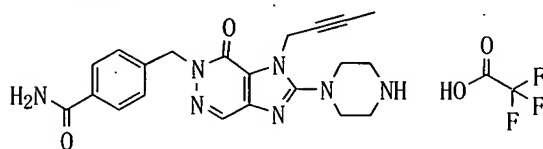
Example 302.



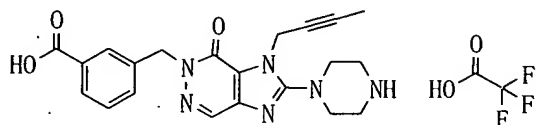
Example 303.



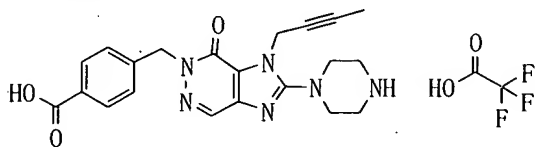
Example 304.



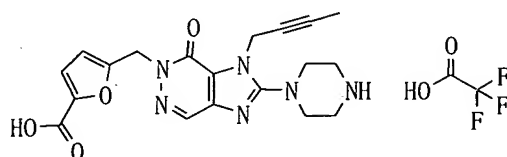
Example 305.



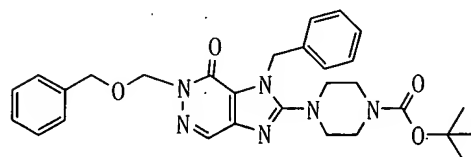
Example 306.



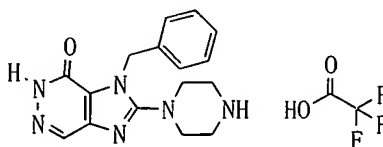
Example 307.



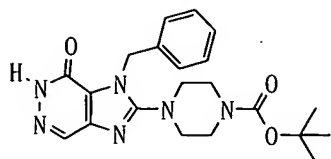
Example 308. a)



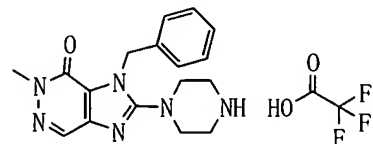
Example 308. b)



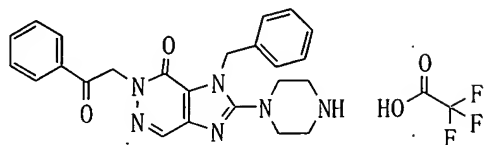
Example 309. a)



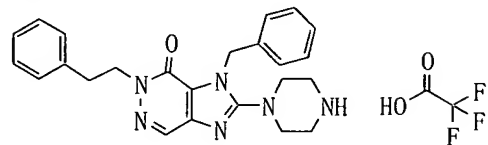
Example 309. b)



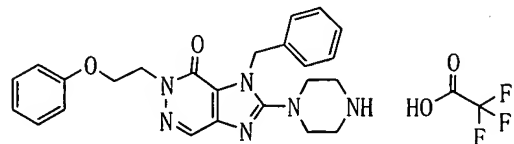
Example 310.



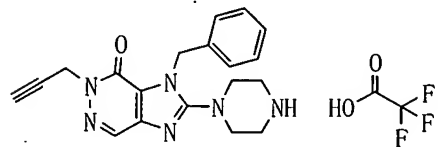
Example 311.



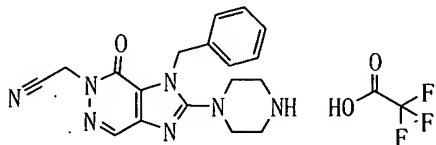
Example 312.



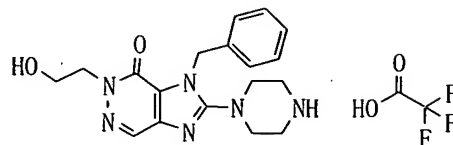
Example 313.



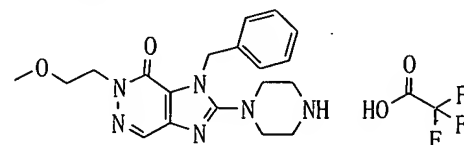
Example 314.



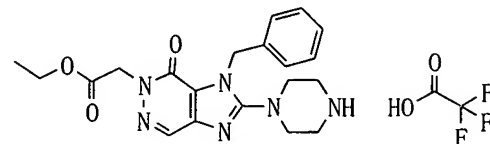
Example 315.



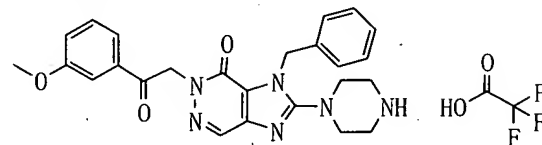
Example 316.



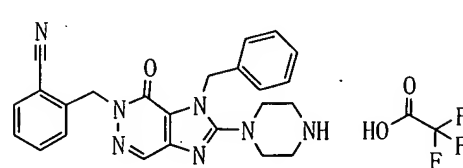
Example 317.



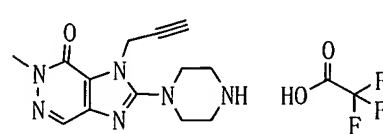
Example 318.



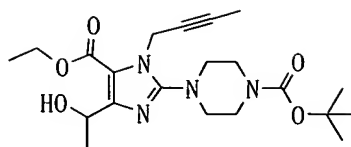
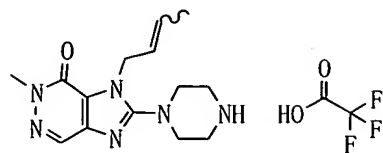
Example 319.



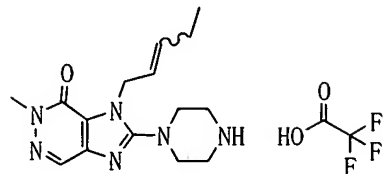
Example 320.



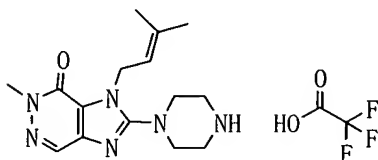
Example 321.



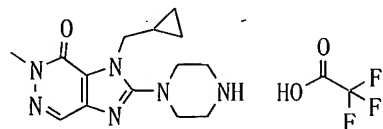
Example 322.



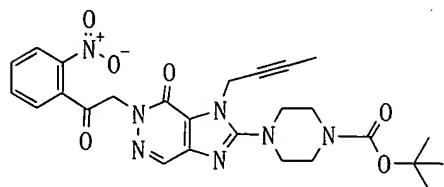
Example 323.



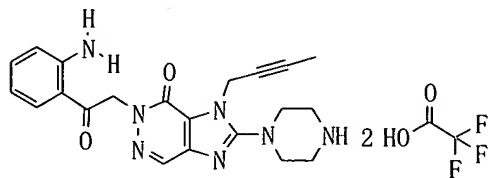
Example 324.



Example 325. a)

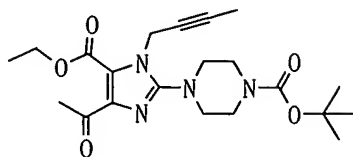


Example 325. b)

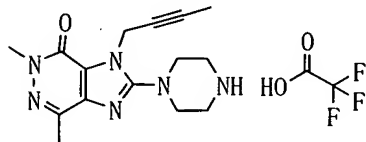


Example 326. a)

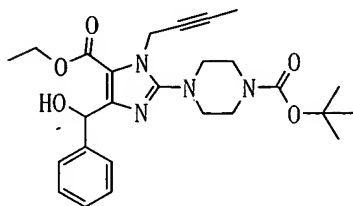
Example 326. b)



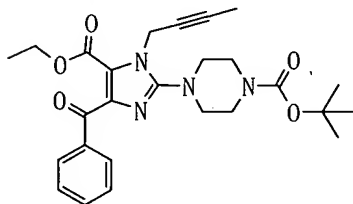
Example 326. c)



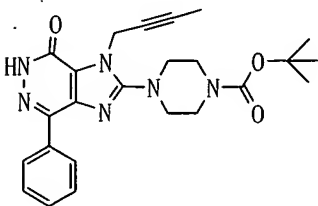
Example 327. a)



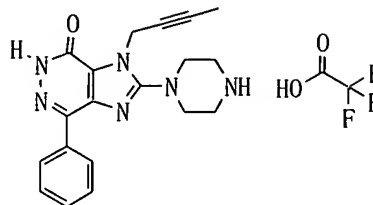
Example 327. b)



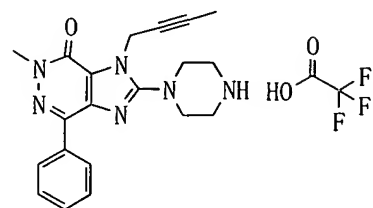
Example 327. c)



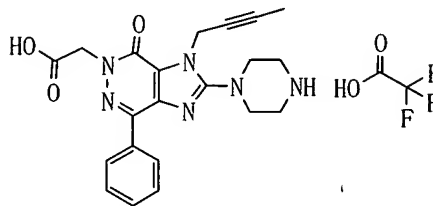
Example 327. d)



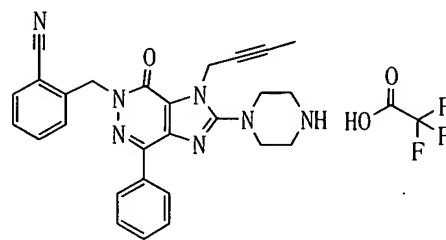
Example 328.



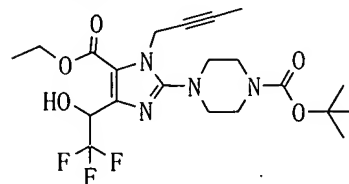
Example 329.



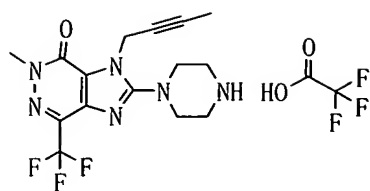
Example 330.



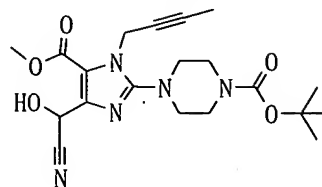
Example 331. a)



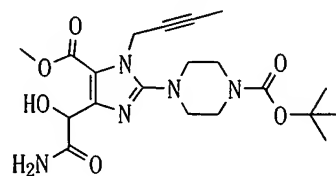
Example 331. b)



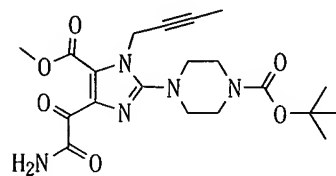
Example 332. a)



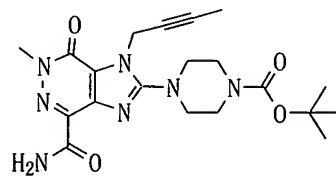
Example 332. b)



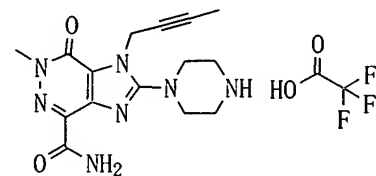
Example 332. c)



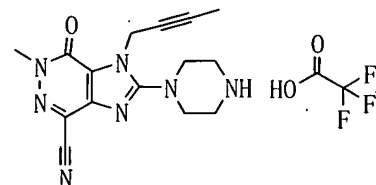
Example 332. d)



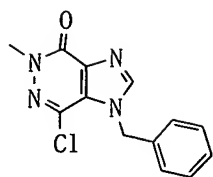
Example 332. e)



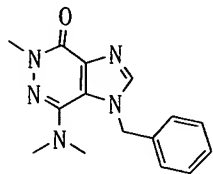
Example 333.



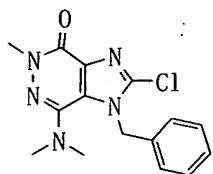
Example 334. a)



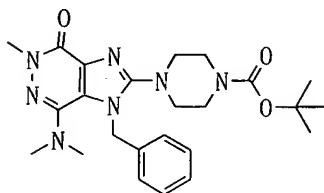
Example 334. b)



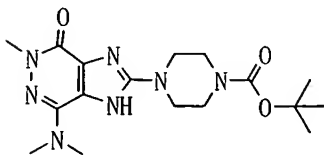
Example 334. c)



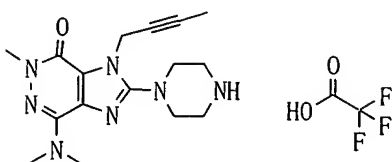
Example 334. d)



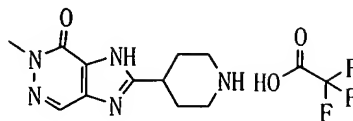
Example 334. e)



Example 334. f)

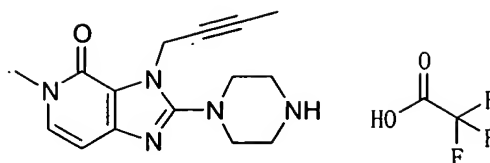
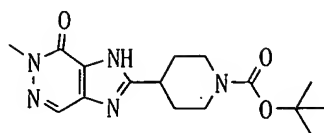


Example 335. a)

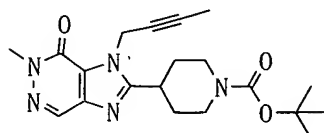




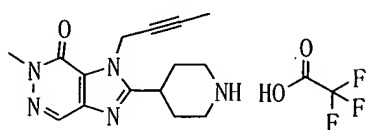
Example 335. b)



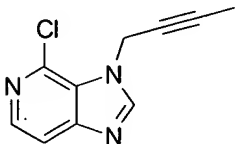
Example 335. c)



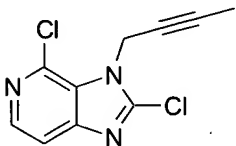
Example 335. d)



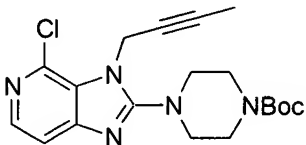
Example 336. a)



Example 336. b)

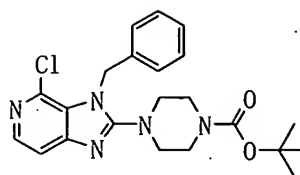
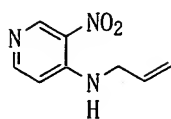


Example 336. c)

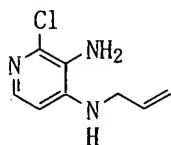


Example 336. d)

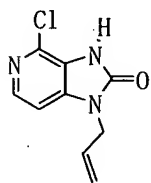
Example 337. a)



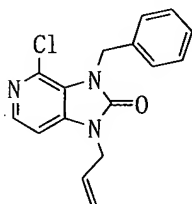
Example 337. b)



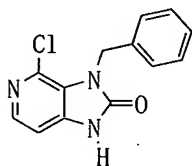
Example 337. c)



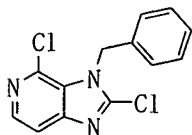
Example 337. d)



Example 337. e)

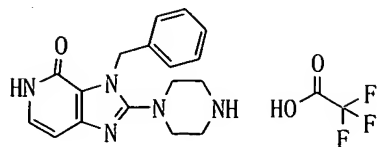


Example 337. f)

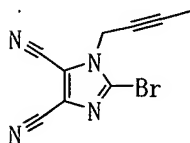


Example 337. g)

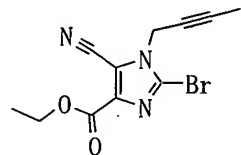
Example 337. h)



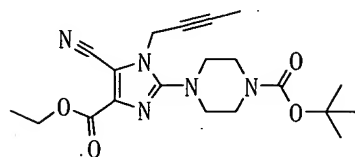
Example 338. a)



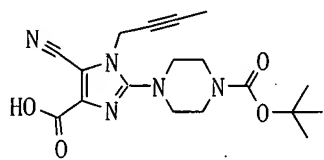
Example 338. b)



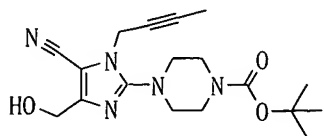
Example 338. c)



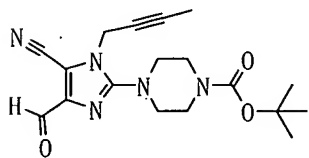
Example 338. d)



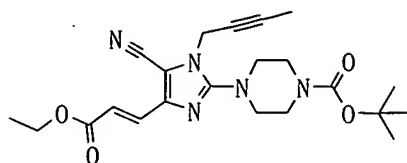
Example 338. e)



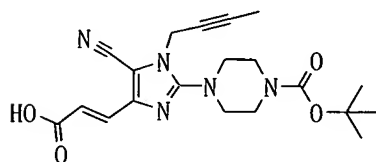
Example 338. f)



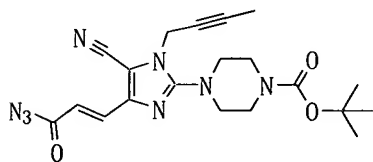
Example 338. g)



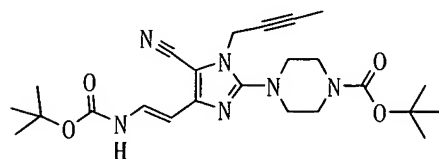
Example 338. h)



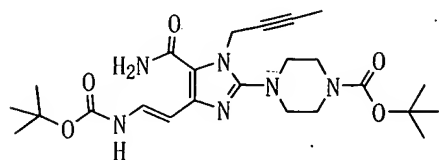
Example 338. i)



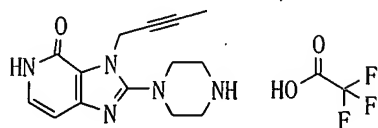
Example 338. j)



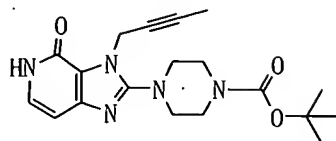
Example 338. k)



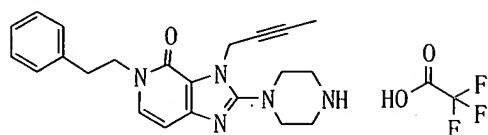
Example 338. l)



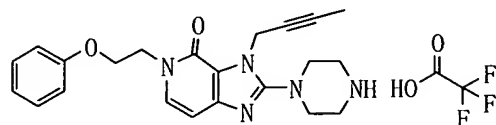
Example 339. a)



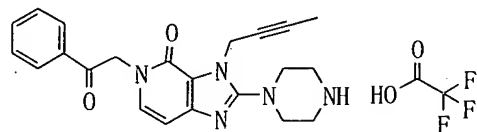
Example 339. b)



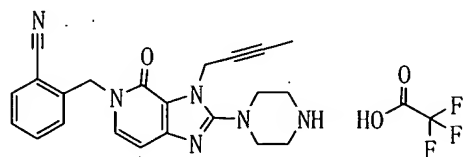
Example 340.



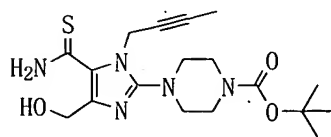
Example 341.



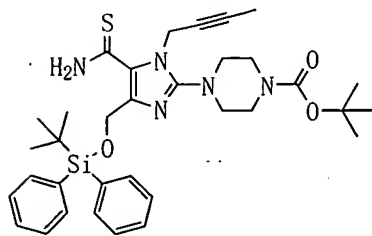
Example 342.



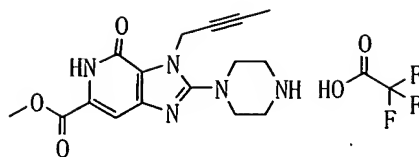
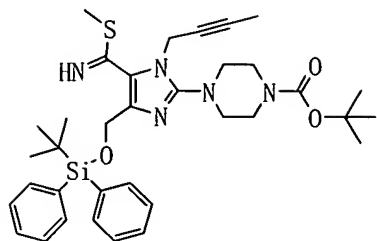
Example 343. a)



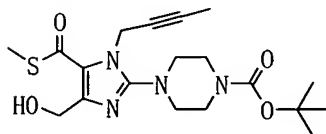
Example 343. b)



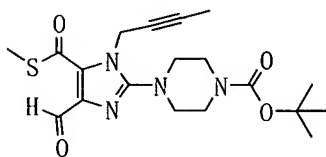
Example 343. c)



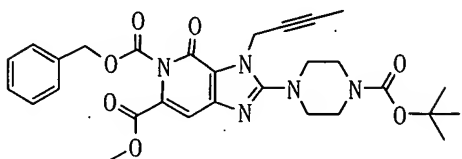
Example 343. d)



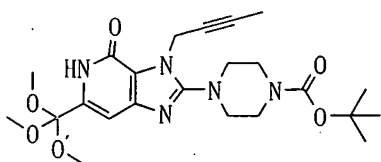
Example 343. e)



Example 343. f)

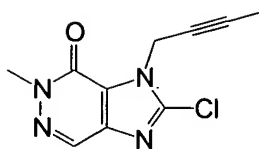
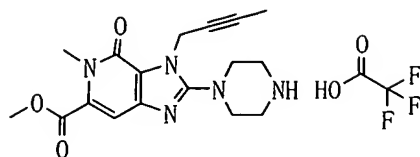


Example 343. g)

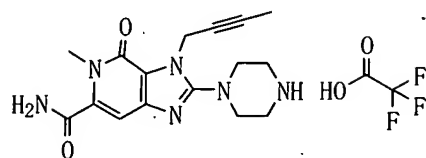


Example 343. h)

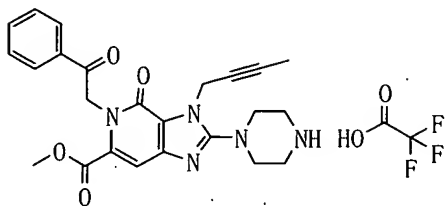
Example 344.



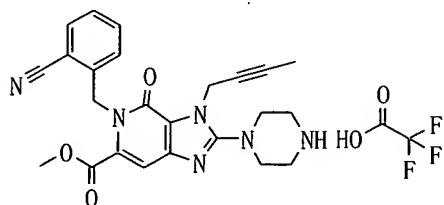
Example 345.



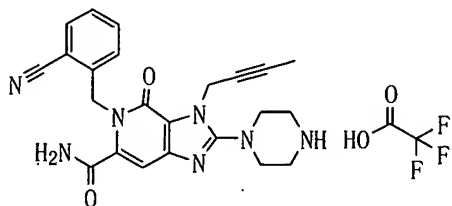
Example 346.



Example 347.

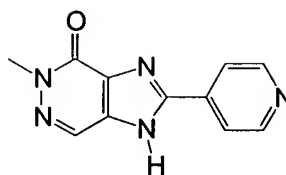
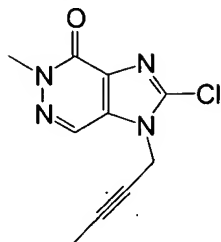


Example 348.

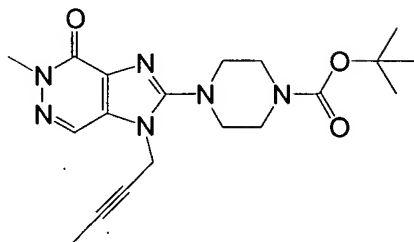


Example 349. a) -1

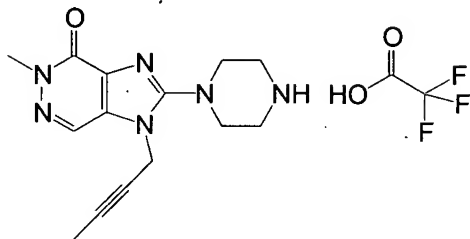
Example 349. a)-2



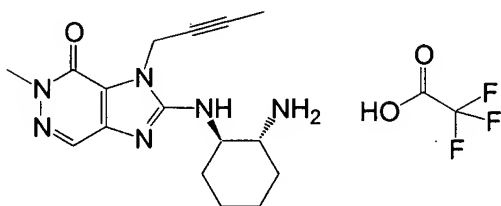
Example 349. b)



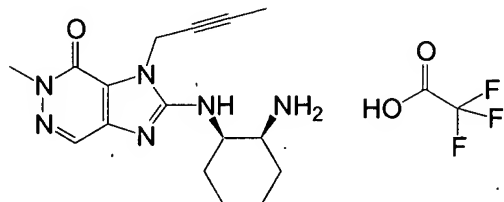
Example 349. c)



Example 350.



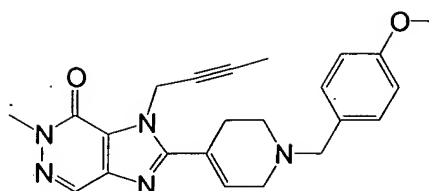
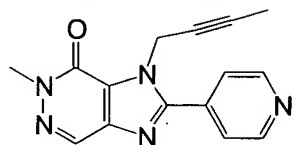
Example 351.



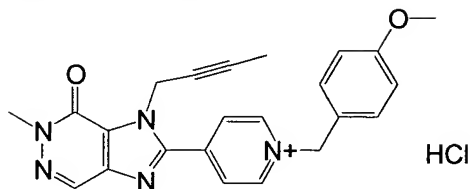
Example 352. a)



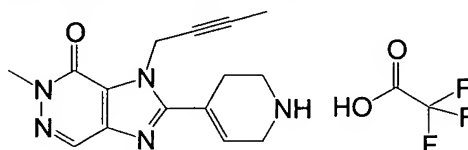
Example 352. b)



Example 352. c)



Example 352. e)



Example 352. d)

#### Industrial Applicability

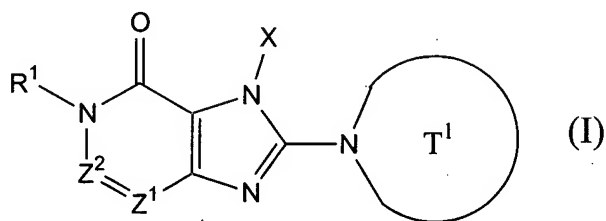
The present invention provides condensed imidazole derivatives having a DPPIV-inhibiting activity.

Accordingly, the condensed imidazole derivatives of the present invention are useful as therapeutic and preventive agents, for example, for diabetes mellitus, obesity, hyperlipidemia, AIDS, osteoporosis, gastrointestinal disorders, angiogenesis, infertility, as anti-inflammatory agents, anti-allergy agents, immunomodulators, hormone regulators, anti-rheumatic drugs, and anti-cancer agents.

Furthermore, using their glucose tolerance improving action as an index, these compounds were tested to assess their efficacy after oral administration. In result, it was confirmed that these compounds were sufficiently effective, thereby demonstrating their usefulness as pharmaceuticals.

## CLAIMS

1. A compound represented by the following formula, or a salt or hydrate thereof,



wherein,

10  $T^1$  represents a monocyclic or bicyclic 4- to 12-membered heterocyclic group containing one or two nitrogen atoms in the ring, that may have one or more substituents;

15 X represents a  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents, a  $C_{2-6}$  alkenyl group which may have one or more substituents, a  $C_{2-6}$  alkynyl group which may have one or more substituents, a  $C_{6-10}$  aryl group which may have one or more substituents, a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have one or more substituents, a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents, or a 5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents;

20

$Z^1$  and  $Z^2$  each independently represent a nitrogen atom or a group represented by the formula  $-CR^2=$ ;

25  $R^1$  and  $R^2$  each independently represent a group according to the formula  $-A^0-A^1-A^2$

(wherein  $A^0$  represents a single bond or a  $C_{1-6}$  alkylene group which may have 1 to 3 substituents selected from group B

consisting of the substituents described below;

$A^1$  represents a single bond, an oxygen atom, a sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a group represented by the formula  $-O-CO-$ , a group represented by the formula  $-CO-O-$ , a group represented by the formula  $-NR^A-$ , a group represented by the formula  $-CO-NR^A-$ , a group represented by the formula  $-NR^A-CO-$ , a group represented by the formula  $-SO_2-NR^A-$ , or a group represented by the formula  $-NR^A-SO_2-$ ;

$A^2$  and  $R^A$  each independently represent a hydrogen atom, a halogen atom, a cyano group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic group, a 5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{2-7}$  alkylcarbonyl group;

however,  $A^2$  and  $R^A$  each independently may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group B described below:

when  $Z^2$  is a group represented by the formula  $-CR^2=$ ,  $R^1$ , and  $R^2$  may in combination form a 5 to 7-membered ring;

except in cases where: [1]  $R^1$  is a hydrogen atom;  $Z^1$  is a nitrogen atom; and  $Z^2$  is  $-CH=$ ; and [2]  $Z^1$  is a nitrogen atom; and  $Z^2$  is  $-C(OH)=$ ;

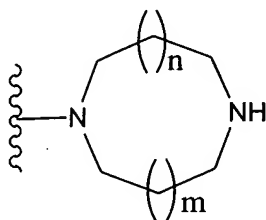
<Substituent group B>

Substituent group B represents the group consisting of: a hydroxyl group, a mercapto group, a cyano group, a nitro group, a halogen atom, a trifluoromethyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group which may have one or more substituents, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered

heterocyclic group, a C<sub>1-6</sub> alkoxy group, a C<sub>1-6</sub> alkylthio group, a group represented by the formula -SO<sub>2</sub>-NR<sup>B1</sup>-R<sup>B2</sup>, a group represented by the formula -NR<sup>B1</sup>-CO-R<sup>B2</sup>, a group represented by the formula -NR<sup>B1</sup>-R<sup>B2</sup> (where R<sup>B1</sup> and R<sup>B2</sup> each independently represent a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl group), a group represented by the formula -CO-R<sup>B3</sup> (where R<sup>B3</sup> represents a 4 to 8-membered heterocyclic group), a group represented by the formula -CO-R<sup>B4</sup>-R<sup>B5</sup> and a group represented by the formula -CH<sub>2</sub>-CO-R<sup>B4</sup>-R<sup>B5</sup> (where R<sup>B4</sup> represents a single bond, an oxygen atom, or a group represented by the formula -NR<sup>B6</sup>-; R<sup>B5</sup> and R<sup>B6</sup> each independently represent a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group, a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, a C<sub>6-10</sub> aryl group, a 5 to 10-membered heteroaryl group, a 4 to 8-membered heterocyclic C<sub>1-6</sub> alkyl group, a C<sub>6-10</sub> aryl C<sub>1-6</sub> alkyl group, or a 5 to 10-membered heteroaryl C<sub>1-6</sub> alkyl group)).

2. The compound according to claim 1, or a salt or hydrate thereof, wherein T<sup>1</sup> is,

a group represented by the following formula:



(wherein, n and m each independently represent 0 or 1) which may have one or more substituents;

an azetidin-1-yl group which may have one or more substituents;

a pyrrolidin-1-yl group which may have one or more substituents;

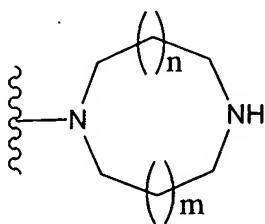
a piperidin-1-yl group which may have one or more substituents; or

an azepan-1-yl group which may have one or more substituents.

3. The compound according to claim 1, or a salt or hydrate thereof, wherein  $T^1$  is,

a group represented by the following formula :

5



(where  $n$  and  $m$  each independently represent 0 or 1);

an azetidin-1-yl group which may have an amino group;

10 a pyrrolidin-1-yl group which may have an amino group;

a piperidin-1-yl group which may have an amino group; or

an azepan-1-yl group which may have an amino group.

4. The compound according to claim 1, or a salt or hydrate thereof,

15 wherein  $T^1$  is a piperazin-1-yl group or a 3-aminopiperidin-1-yl group.

5. The compound according to claim 1, or a salt or hydrate thereof,

wherein  $T^1$  is a piperazin-1-yl group.

20 6. The compound according to any one of claims 1 to 5, or a salt or hydrate thereof, wherein  $X$  is a group represented by the formula  $-X^1-X^2$

(where  $X^1$  represents a single bond or a methylene group which may have one or more substituents;  $X^2$  represents a  $C_{2-6}$  alkenyl group which may have one or more substituents, a  $C_{2-6}$  alkynyl group may have one or more

25 substituents, or a phenyl group which may have one or more substituents).

7. The compound according to any one of claims 1 to 5, or a salt or hydrate thereof, wherein  $X$  is a group represented by the formula  $-X^{11}-X^{12}$

(where  $X^{11}$  represents a single bond or a methylene group;  $X^{12}$  represents

a C<sub>2-6</sub> alkenyl group, a C<sub>2-6</sub> alkynyl group, or a phenyl group which may have one or more substituents).

8. The compound according to claim 6 or 7, or a salt or hydrate thereof,  
5 wherein the phenyl group that may have one or more substituents is a phenyl group which may have at the 2-position a substituent selected from the group consisting of a hydroxyl group, a fluorine atom, a chlorine atom, a methyl group, an ethyl group, a fluoromethyl group, a vinyl group, a methoxy group, an ethoxy group, an acetyl group, a  
10 cyano group, a formyl group, and a C<sub>2-7</sub> alkoxy carbonyl group.

9. The compound according to any one of claims 1 to 5, or a salt or hydrate thereof, wherein X is a 3-methyl-2-buten-1-yl group, a 2-butyne-1-yl group, a benzyl group, or a 2-chlorophenyl group.

15 10. The compound according to any one of claims 1 to 5, or a salt or hydrate thereof, wherein X is a 2-butyne-1-yl group.

11. The compound according to any one of claims 1 to 10, or a salt or  
20 hydrate thereof, wherein either the Z<sup>1</sup> or Z<sup>2</sup> is a nitrogen atom.

12. The compound according to any one of claims 1 to 10, or a salt or hydrate thereof, wherein,  
Z<sup>1</sup> is a nitrogen atom; and  
25 Z<sup>2</sup> is a group represented by the formula -CR<sup>2</sup>=  
(where R<sup>2</sup> is as defined above in claim 1).

13. The compound according to any one of claims 1 to 10, or a salt or  
a hydrate thereof, wherein,  
30 Z<sup>2</sup> is a nitrogen atom; and  
Z<sup>1</sup> is a group represented by the formula -CR<sup>2</sup>=  
(where R<sup>2</sup> is as defined above in claim 1).

14. The compound according to any one of claims 1 to 13, or a salt or hydrate thereof,

wherein  $R^1$  represents a hydrogen atom, or a group represented by the formula  $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$

5 (where  $A^{10}$  represents a  $C_{1-6}$  alkylene group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below;

$A^{11}$  represents a single bond, an oxygen atom, a sulfur atom or a carbonyl group;

10  $A^{12}$  represents a hydrogen atom, a  $C_{6-10}$  aryl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, a 5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may  
15 have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below:

20 <Substituent group C>

Substituent group C represents the group consisting of: a hydroxyl group, a nitro group, a cyano group, a halogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, a  $C_{1-6}$  alkylthio group, a trifluoromethyl group, a group represented by the formula  $-NR^{C1}-R^{C2}$  (where each of  
25  $R^{C1}$  and  $R^{C2}$  independently represent a hydrogen atom or  $C_{1-6}$  alkyl group), a group represented by the formula  $-CO-R^{C3}-R^{C4}$  and a group represented by the formula  $-CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$  (where  $R^{C3}$  represents a single bond, an oxygen atom, or a group represented by the formula  $-NR^{C5}-$ ;  $R^{C4}$  and  $R^{C5}$  each independently represent a hydrogen atom  
30 or a  $C_{1-6}$  alkyl group).

15. The compound according to any one of claims 1 to 13, or a salt or hydrate thereof,

wherein  $R^1$  is a hydrogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, a 5 to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group which may have 1 to 3 substituents selected from the substituent group C described below:

<Substituent group C>

Substituent group C represents the group consisting of: a hydroxyl group, a nitro group, a cyano group, a halogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, a  $C_{1-6}$  alkylthio group, a trifluoromethyl group, a group represented by the formula  $-NR^{C1}-R^{C2}$  (where each of  $R^{C1}$  and  $R^{C2}$  independently represent a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl group), a group represented by the formula  $-CO-R^{C3}-R^{C4}$  and a group represented by the formula  $-CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$  (where  $R^{C3}$  represents a single bond, an oxygen atom, or a group represented by the formula  $-NR^{C5}-$ ;  $R^{C4}$  and  $R^{C5}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl group);

16. The compound according to claim 14 or 15, or a salt or hydrate thereof, wherein the substituent group C is a group consisting of a cyano group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, a  $C_{2-7}$  alkoxy carbonyl group, and a halogen atom.

17. The compound according to any one of claims 1 to 13, or a salt or hydrate thereof, wherein  $R^1$  is a methyl group, a cyanobenzyl group, a fluorocyanobenzyl group, a phenethyl group, a 2-methoxyethyl group, or a 4-methoxycarbonylpyridin-2-yl group.

18. The compound according to any one of claims 1 to 13, or a salt or hydrate thereof, wherein  $R^1$  is a methyl group or a 2-cyanobenzyl group.

19. The compound according to any one of claims 1 to 18, or a salt or hydrate thereof, wherein  $R^2$  is a hydrogen atom, a cyano group, or a group represented



by the formula  $-A^{21}-A^{22}$

(where  $A^{21}$  represents a single bond, an oxygen atom, a sulfur atom, a sulfinyl group, a sulfonyl group, a carbonyl group, a group represented by the formula  $-O-CO-$ , a group represented by the formula  $-CO-O-$ , a group represented by the formula  $-NR^{A2}-$ , a group represented by the formula  $-CO-NR^{A2}-$ , or a group represented by the formula  $-NR^{A2}-CO-$ ;

$A^{22}$  and  $R^{A2}$  each independently represent a hydrogen atom, a cyano group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, a  $C_{2-6}$  alkenyl group, a  $C_{2-6}$  alkynyl group, a  $C_{6-10}$  aryl group, a 5- to 10-membered heteroaryl group, a 4- to 8-membered heterocyclic group, a 5- to 10-membered heteroaryl  $C_{1-6}$  alkyl group, or a  $C_{6-10}$  aryl  $C_{1-6}$  alkyl group;

however,  $A^{22}$  and  $R^{A2}$  each may independently have 1- to 3 substituents selected from the substituent group D described below:

<Substituent group D>

Substituent group D represents the group consisting of: a hydroxyl group, a cyano group, a nitro group, a halogen atom, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a  $C_{1-6}$  alkoxy group, a  $C_{1-6}$  alkylthio group, a trifluoromethyl group, a group represented by the formula  $-NR^{D1}-R^{D2}$  (where  $R^{D1}$  and  $R^{D2}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $C_{1-6}$  alkyl group), a group represented by the formula  $-CO-R^{D3}$  (where  $R^{D3}$  represents a 4 to 8-membered heterocyclic group), and a group represented by the formula  $-CO-R^{D4}-R^{D5}$  (where  $R^{D4}$  represents a single bond, an oxygen atom, or a group represented by the formula  $-NR^{D6}-$ ;  $R^{D5}$  and  $R^{D6}$  each independently represent a hydrogen atom, a  $C_{3-8}$  cycloalkyl group, or a  $C_{1-6}$  alkyl group)).

20. The compound according to any one of claims 1 to 18, or a salt or hydrate thereof,

wherein  $R^2$  represents a hydrogen atom, a cyano group, a carboxy group, a  $C_{2-7}$  alkoxycarbonyl group, a  $C_{1-6}$  alkyl group, a group represented by

the formula  $-\text{CONR}^{\text{D7}}\text{R}^{\text{D8}}$  (where  $\text{R}^{\text{D7}}$  and  $\text{R}^{\text{D8}}$  each independently represent a hydrogen atom or a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group), or a group represented by the formula  $-\text{A}^{\text{23}}-\text{A}^{\text{24}}$

(where  $\text{A}^{\text{23}}$  represents an oxygen atom, a sulfur atom or a group represented by the formula  $-\text{NR}^{\text{A3}}-$ ;

$\text{A}^{\text{24}}$  and  $\text{R}^{\text{A3}}$  each independently represent a hydrogen atom, a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group which may have a substituent selected from the substituent group D1 described below, a  $\text{C}_{3-8}$  cycloalkyl group which may have a substituent selected from the substituent group D1 described below, a  $\text{C}_{2-6}$  alkenyl group which may have a substituent selected from the substituent group D1 described below, a  $\text{C}_{2-6}$  alkynyl group which may have a substituent selected from the substituent group D1 described below, a phenyl group which may have a substituent selected from the substituent group D1 described below, or a 5 to 10-membered heteroaryl group which may have a substituent selected from the substituent group D1 described below:

<Substituent group D1>

Substituent group D1 represents the group consisting of: a carboxy group, a  $\text{C}_{2-7}$  alkoxycarbonyl group, a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group, a group represented by the formula  $-\text{CONR}^{\text{D7}}\text{R}^{\text{D8}}$  (where  $\text{R}^{\text{D7}}$  and  $\text{R}^{\text{D8}}$  each independently represent a hydrogen atom or  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group), a pyrrolidin-1-ylcarbonyl group, a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group, and a  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy group).

21. The compound according to any one of claims 1 to 18, or a salt or hydrate thereof,

wherein  $\text{R}^2$  represents a hydrogen atom, a cyano group, a  $\text{C}_{1-6}$  alkoxy group, or a group represented by the formula  $-\text{A}^{\text{25}}-\text{A}^{\text{26}}$

(where  $\text{A}^{\text{25}}$  represents an oxygen atom, a sulfur atom, or a group represented by the formula  $-\text{NR}^{\text{A4}}-$ ;

$\text{A}^{\text{26}}$  and  $\text{R}^{\text{A4}}$  each independently represent a hydrogen atom, a  $\text{C}_{1-6}$  alkyl group having a substituent selected from the substituent

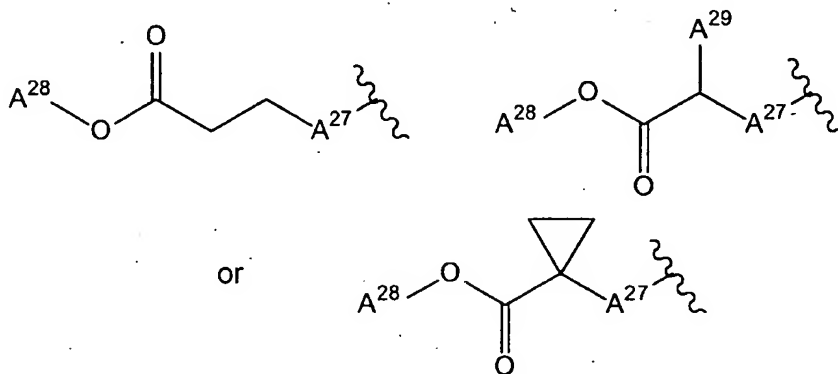
group D1 described below, a C<sub>3-8</sub> cycloalkyl group having a substituent selected from the substituent group D1 described below, or a phenyl group having a substituent selected from the substituent group D1 described below:

<Substituent group D1>

Substituent group D1 represents the group consisting of: a carboxy group, a C<sub>2-7</sub> alkoxy carbonyl group, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, a group represented by the formula -CONR<sup>D7</sup>R<sup>D8</sup> (where R<sup>D7</sup> and R<sup>D8</sup> each independently represent a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl group), pyrrolidin-1-yl carbonyl group, a C<sub>1-6</sub> alkyl group, and a C<sub>1-6</sub> alkoxy group).

22. The compound according to any one of claims 1 to 18, or a salt or hydrate thereof,

wherein R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, a cyano group, a methoxy group, a carbamoylphenyloxy group, or a group represented by the following formula:



(where A<sup>27</sup> represents an oxygen atom, a sulfur atom, or -NH-; A<sup>28</sup> and A<sup>29</sup> each independently represent a hydrogen atom or a C<sub>1-6</sub> alkyl group).

23. The compound according to any one of claims 1 to 18, or a salt or hydrate thereof, wherein R<sup>2</sup> is a hydrogen atom, a cyano group, or a

2-carbamoylphenyloxy group.

24. The compound according to claim 1, or a salt or hydrate thereof, wherein the compound of formula (I) indicated above is any one selected from the group consisting of:

7-(2-butynyl)-2-cyano-1-methyl-8-(piperazin-1-yl)-1,7-dihydropurin-6-one,

3-(2-butynyl)-5-methyl-2-(piperazin-1-yl)-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one,

2-(3-aminopiperidin-1-yl)-3-(2-butynyl)-5-methyl-3,5-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-4-one,

2-[7-(2-butynyl)-1-methyl-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purin-2-yl]benzamide,

7-(2-butynyl)-1-(2-cyanobenzyl)-6-oxo-8-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydro-1H-purine-2-carbonitrile, and

2-[3-(2-butynyl)-4-oxo-2-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroimidazo[4,5-d]pyridazin-5-ylmethyl]benzonitrile.

25. A pharmaceutical agent comprising a compound of claim 1.

26. A dipeptidyl peptidase IV inhibitor comprising a compound of claim 1.

27. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 and an adjuvant useful for formulation.

28. A preventive or a therapeutic agent for diabetes mellitus, which comprises a compound of claim 1.

29. A preventive or therapeutic agent, which comprises a compound of claim 1, for diabetes mellitus, obesity, hyperlipidemia, AIDS, osteoporosis, a gastrointestinal disorder, angiogenesis, infertility, an inflammatory disease, an allergic disease, or cancer.

30. An immunomodulator, a hormone modulator, or an anti-rheumatic drug, which comprises a compound of claim 1.

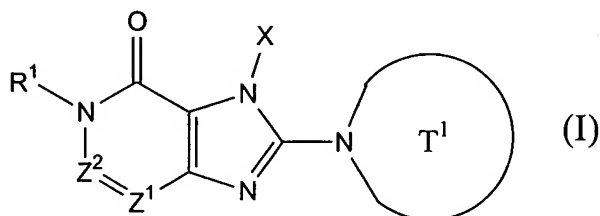
5 31. A therapeutic or preventive method for a disease in which the inhibition of dipeptidyl peptidase IV is effective, wherein the method comprises administering to a patient a compound of claim 1, or a salt or hydrate thereof, in a pharmaceutically effective amount.

10 32. The use of a compound of claim 1, or a salt or hydrate thereof, in producing a pharmaceutical agent.

33. The use of a compound of claim 1, or a salt or hydrate thereof, in producing a therapeutic or preventive agent for a disease in which  
15 the inhibition of dipeptidyl peptidase IV is effective.

## ABSTRACT

The present invention is related to compounds represented by the following formula, or salts or hydrates thereof



wherein,

T¹ represents a 4- to 12-membered heterocyclic group containing one or two nitrogen atoms in the ring, which is a monocyclic or bicyclic structure that may have one or more substituents;

X represents a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents, or such;

Z¹ and Z² each independently represent a nitrogen atom or a group represented by the formula -CR²-;

R¹ and R² independently represent a hydrogen atom, a C<sub>1-6</sub> alkyl group which may have one or more substituents, or a C<sub>1-6</sub> alkoxy group which may have one or more substituents, or such.

These are novel compounds that exhibit an excellent DPPIV-inhibiting activity.

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年12月18日 (18.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/104229 A1(51) 国際特許分類: C07D 471/04, 473/06, 473/18,  
473/22, 473/30, 473/40, 487/04, 498/14, A61K 31/5025,  
31/522, 31/5365, 31/519, A61P 1/00, 3/04, 3/06, 3/10,  
15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/07010

(22) 国際出願日: 2003年6月3日 (03.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-166069 2002年6月6日 (06.06.2002) JP  
特願2002-209373 2002年7月18日 (18.07.2002) JP  
特願2002-307750 2002年10月23日 (23.10.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ  
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東  
京都 文京区 小石川 4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉川 誠二  
(YOSHIKAWA, Seiji) [JP/JP]; 〒314-0112 茨城県 鹿  
島郡神栖町 知手中央 3-4-30 グラシアスメル  
シー 202 Ibaraki (JP). 江守 英太 (EMORI, Eita)  
[JP/JP]; 〒300-0061 茨城県 土浦市 並木 1-8-19  
ドルチェ・アイ 202 Ibaraki (JP). 松浦 史義 (MAT-  
SUURA, Fumiyoshi) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つく  
ば市 松代 3-25-2-205 Ibaraki (JP). リチャ  
ード クラーク (RICHARD, Clark) [GB/JP]; 〒300-0845  
茨城県 土浦市 乙戸南 2-20-22 Ibaraki (JP). 生  
田 博憲 (IKUTA, Hironori) [JP/JP]; 〒300-1233 茨城  
県 牛久市 栄町 2-35-12 Ibaraki (JP). 吉良 和信  
(KIRA, Kazunobu) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つくば市 松代 4-9-10 ライフスクエア手代木 F-205  
Ibaraki (JP). 安田 信之 (YASUDA, Nobuyuki) [JP/JP];  
〒300-0065 茨城県 土浦市 大字常名 820-1  
Ibaraki (JP). 長倉 延 (NAGAKURA, Tadashi) [JP/JP]; 〒  
300-1237 茨城県 牛久市 牛久市田宮 2丁目39番  
1号 エステスクエア 3-406 Ibaraki (JP). 山崎  
一斗 (YAMAZAKI, Kazuto) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城  
県 つくば市 吾妻 3丁目19-1 パークヒル吾妻  
3-304 Ibaraki (JP).(74) 代理人: 清水 初志, 外 (SHIMIZU, Hatsushi et al.); 〒  
300-0847 茨城県 土浦市 卸町 1-1-1 関鉄つくばビ  
ル 6階 Ibaraki (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,  
ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,  
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

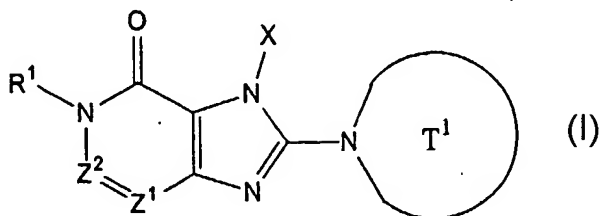
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL FUSED IMIDAZOLE DERIVATIVE

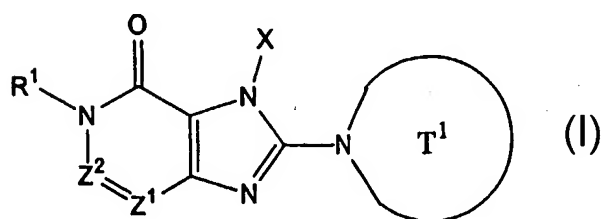
(54) 発明の名称: 新規縮合イミダゾール誘導体

C<sub>1-6</sub> alkoxy, etc.], a salt of the compound, or a hydrate of either. These are novel compounds having excellent DPPIV inhibitory activity.(57) Abstract: A compound represented by the  
general formula (I) [wherein T<sup>1</sup> means an optionally  
substituted, monocyclic or bicyclic, 4- to 12-membered,  
heterocyclic group containing one or two nitrogen  
atoms in the ring; X means optionally substituted  
C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; Z<sup>1</sup> and Z<sup>2</sup> each independently means  
nitrogen or a group represented by the formula -CR<sup>2</sup>-,  
and R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> each independently means hydrogen,  
optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, optionally substituted



(57) 要約:

本発明は、一般式



〔式中、 $T^1$ は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基を意味する； $X$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基などを意味する； $Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2-$ で表わされる基を意味する； $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基などを意味する。〕で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物である。これらは、優れたDPPIV阻害作用を示す新規化合物である。



## 明細書

## 新規縮合イミダゾール誘導体

## 5 技術分野

本発明は、D P P I V阻害剤として有用な新規縮合イミダゾール誘導体およびその用途に関する。

## 背景技術

- 10 ジペプチジルペプチダーゼ I V (Dipeptidyl peptidase-IV : D P P I V) は、ポリペプチド鎖の遊離N末端から-X-P r o (Xはいかなるアミノ酸でもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。

- 食後に腸管より分泌されるグルコース依存的インスリン分泌刺激ホルモン、つまり、インクレチン (G L P - 1 ; Glucagon-Like Peptide-1 and  
15 GIP;Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide) は、D P P I Vによって、速やかに分解、不活性化される。このD P P I Vによる分解を抑制することで、インクレチン (G L P - 1 及びG I P) による作用は増強され、グルコース刺激による膵β細胞からのインスリン分泌は亢進する。その結果、経口糖負荷試験後の高血糖を改善することが明らかにされている (非特許文献1参照)。また、G L P - 1  
20 が食欲、摂食量抑制効果への関与、またG L P - 1 の膵β細胞の分化、増殖促進作用にもとづくβ細胞保護作用も明らかにされている。

これらのことよりD P P I V阻害剤が、肥満、糖尿病などのG L P - 1、G I Pが関与する疾患に対する有用な治療剤、予防剤となりうることを期待できる。

- さらに、以下に記す様々な疾患とジペプチジルペプチダーゼ I Vの関連性が報告  
25 されており、これらのことからD P P I V阻害剤がそれらの治療剤となりうることを期待できる。

- (1) A I D Sの予防、治療剤 (非特許文献 2 参照)
- (2) 骨粗鬆症の予防、治療剤 (非特許文献 3 参照)
- (3) 消化管障害 (intestinal disorder) の予防、治療剤 (非特許文献 4 参照)
- (4) 糖尿病、肥満、高脂血症の予防、治療剤 (非特許文献 5, 6 参照)
- 5 (5) 血管新生の予防、治療剤 (非特許文献 7 参照)
- (6) 不妊症の予防、治療剤 (特許文献 1 参照)
- (7) 炎症性疾患、自己免疫疾患、慢性関節リウマチの予防、治療剤 (非特許文献 8 参照)
- (8) ガンの予防、治療剤 (非特許文献 9、10 参照)
- 10 D P P I V阻害剤としては、いくつか知られているが (特許文献 2 ~ 4 参照)、ヒポキサンチン骨格またはイミダゾピリダジノン骨格を有する D P P I V阻害剤は知られていなかった。  
[非特許文献 1]  
Diabetologia 1999 Nov;42(11):1324-31
- 15 [非特許文献 2]  
Science, 262, 2045-2050, 1993.  
[非特許文献 3]  
Clinical chemistry, 34, 2499-2501, 1988.  
[非特許文献 4]
- 20 Endocrinology, 141, 4013-4020, 2000.  
[非特許文献 5]  
Diabetes, 47, 1663-1670, 1998;  
[非特許文献 6]  
Life Sci;66(2):91-103, 2000
- 25 [非特許文献 7]  
Agents and actions, 32, 125-127, 1991.

[非特許文献 8]

2001, 166, 2041-2048, The Journal of Immunology.

[非特許文献 9]

Br J Cancer 1999 Mar;79(7-8):1042-8,

5 [非特許文献 10]

J Androl 2000 Mar-Apr;21(2):220-6

[特許文献 1]

国際公開第 00/56296 号パンフレット

[特許文献 2]

10 米国特許第 2002/0161001 号公開公報

[特許文献 3]

国際公開第 03/004496 号パンフレット

[特許文献 4]

米国特許第 2002/0198205 号公開公報

15 上記のごとく、医薬として有用な DPP IV 阻害作用を有する化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れた DPP IV 阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。すなわち、本発明の目的は、糖尿病疾患などの治療・予防・改善剤として有用な DPP IV 阻害作用を有する化合物を提供することにある。

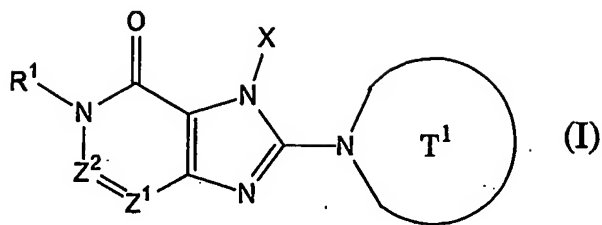
20

#### 発明の開示

本発明者らは上記事情に鑑みて鋭意研究を行った結果、ヒポキサンチン誘導体またはイミダゾピリダジノン誘導体をはじめとする新規な縮合イミダゾール誘導体を合成することに成功し、これらの化合物が優れた DPP IV 阻害作用を有す

25 ることを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明は以下を含む。

[1] 一般式



〔式中、 $T^1$ は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基を意味する；

Xは置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

10  $Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表わされる基を意味する；

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ （式中、 $A^0$ は、単結合または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；

15  $A^1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

$A^2$ および $R^A$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{2-7}$ アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ば

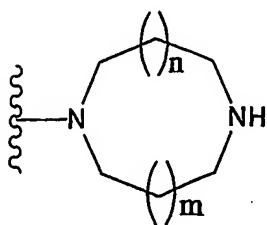
れる1～3個の基を有していてもよい。)で表わされる基を意味する。 $Z^2$ が式 $-CR^2=$ である場合、 $R^1$ および $R^2$ が一緒になって5～7員環を形成しても良い。

- ただし、① $R^1$ が水素原子であり $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-CH=$ である場合、② $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-C(OH)=$ である場合を除く。

#### <置換基B群>

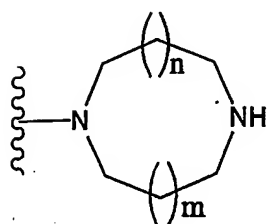
- 置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-R^{B2}$  (式中、 $R^{B1}$ および $R^{B2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B3}$  (式中、 $R^{B3}$ は4～8員ヘテロ環式基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B4}-R^{B5}$ および式 $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$  (式中、 $R^{B4}$ は単結合、酸素原子または式 $-NR^B$ を意味し、 $R^{B5}$ および $R^{B6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[2]  $T^1$ が置換基を有していてもよい式



- (式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である〔1〕記載の化合物
- 5 もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔3〕  $T^1$  が式



- (式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していても
- 10 よいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔4〕  $T^1$  がピペラジン-1-イル基または 3-アミノピペリジン-1-イル基である〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 15 〔5〕  $T^1$  がピペラジン-1-イル基である〔1〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 〔6〕  $X$  が式  $-X^1-X^2$  (式中、 $X^1$  は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する； $X^2$  は置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基または置換基を有していてもよい
- 20 フェニル基を意味する。) で表わされる基である〔1〕～〔5〕のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔7〕  $X$  が式  $-X^{11}-X^{12}$  (式中、 $X^{11}$  は単結合またはメチレン基を意味する； $X^{12}$  は  $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基または置換基を有して

もよいフェニル基を意味する。) で表わされる基である〔1〕～〔5〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔8〕 置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を2位に有していてもよいフェニル基である〔6〕または〔7〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔9〕 Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、ベンジル基または2-クロロフェニル基である〔1〕～〔5〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔10〕 Xが2-ブチン-1-イル基である〔1〕～〔5〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔11〕  $Z^1$ および $Z^2$ のいずれか一方のみが窒素原子である〔1〕～〔10〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔12〕  $Z^1$ が窒素原子であり、 $Z^2$ が式 $-CR^2=$  (式中、 $R^2$ は請求項1記載の $R^2$ と同意義である。) で表わされる基である〔1〕～〔10〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔13〕  $Z^2$ が窒素原子であり、 $Z^1$ が式 $-CR^2=$  (式中、 $R^2$ は請求項1記載の $R^2$ と同意義である。) で表わされる基である〔1〕～〔10〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔14〕  $R^1$ が水素原子または式 $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$  (式中、 $A^{10}$ は、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；

$A^{11}$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；

$A^{12}$ は、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していても

- よい5～10員ヘテロアリール基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基である、[1]～[13]のいずれか1つに
- 5 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基C群>

- 置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式- $NR^{C1}-R^{C2}$  (式中、 $R^{C1}$ および $R^{C2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式- $CO-R^{C3}-R^{C4}$ および式- $CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$  (式中、 $R^{C3}$ は単結合、酸素原子または式- $NR^{C5}-$ を意味し、 $R^{C4}$ および $R^{C5}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。
- 10

- [15]  $R^1$ が、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基である、[1]～[13]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- 15

20 <置換基C群>

- 置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式- $NR^{C1}-R^{C2}$  (式中、 $R^{C1}$ および $R^{C2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式- $CO-R^{C3}-R^{C4}$ および式- $CH_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$  (式中、 $R^{C3}$ は単結合、酸素原子または式- $NR^{C5}-$ を意味し、 $R^{C4}$ および $R^{C5}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を
- 25



意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

〔16〕 置換基C群が、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である〔14〕または〔15〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 5 〔17〕  $R^1$ が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルピリジン-2-イル基である、〔1〕～〔13〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔18〕  $R^1$ が、メチル基または2-シアノベンジル基である、〔1〕～〔13〕

- 10 のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔19〕  $R^2$ が、水素原子、シアノ基、または式- $A^{21}-A^{22}$ (式中、 $A^{21}$ が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式-O-CO-、式-CO-O-、式-NR $A^2$ -、式-CO-NR $A^2$ -または式-NR $A^2$ -CO-を意味する； $A^{22}$ およびR $A^2$ は、それぞれ独立して水素原子、

- 15 シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。ただし、 $A^{22}$ およびR $A^2$ はそれぞれ独立して下記置換基D群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。) で表わされる基である〔1〕～〔18〕のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
- 20

#### <置換基D群>

置換基D群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式-

25 NR $D^1$ -R $D^2$ (式中、R $D^1$ およびR $D^2$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、式-CO-R $D^3$ (式中、R $D^3$ は4～

8員ヘテロ環式基を意味する。) で表わされる基および式 $-CO-R^{D4}-R^{D5}$  (式中、 $R^{D4}$ は単結合、酸素原子または式 $-NR^{D6}-$ を意味し、 $R^{D5}$ および $R^{D6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

- 5 [20]  $R^2$ が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$ および $R^{D8}$ はそれぞれ独立して、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基または式 $-A^{23}-A^{24}$  (式中、 $A^{23}$ が、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^{A3}-$ を意味する； $A^{24}$ および $R^{A3}$ は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリアル基を意味する。) で表わされる基である [1]～[18] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### <置換基D 1群>

- 置換基D 1群は、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$ および $R^{D8}$ はそれぞれ独立して、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群を意味する。

- [21]  $R^2$ が、水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基または式 $-A^{25}-A^{26}$  (式中、 $A^{25}$ が、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^{A4}-$ を意味する； $A^{26}$ および $R^{A4}$ は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D 1群から選ばれる1個

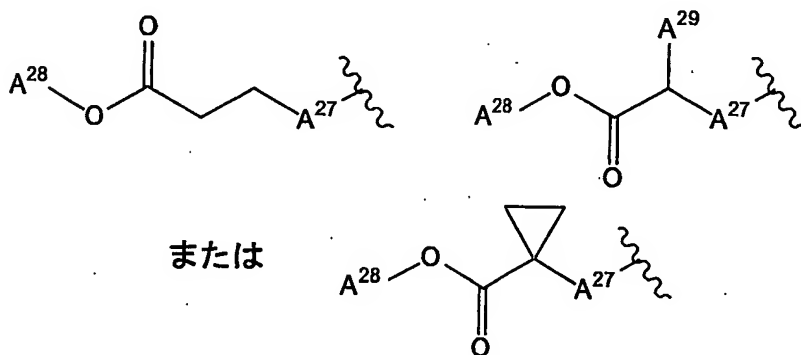
の基を有している  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有している  $C_{3-8}$  シクロアルキル基または下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有しているフェニル基) で表わされる基である [1] ~ [18] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### 5 <置換基 D 1 群>

置換基 D 1 群は、カルボキシ基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、式  $-CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$  および  $R^{D8}$  はそれぞれ独立して、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群を意

10 味する。

[22]  $R^2$  が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式



(式中、 $A^{27}$  は酸素原子、硫黄原子または  $-NH-$  を意味する；

15  $A^{28}$  および  $A^{29}$  はそれぞれ独立して水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基である、[1] ~ [18] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[23]  $R^2$  が水素原子、シアノ基または 2-カルバモイルフェニルオキシ基である [1] ~ [18] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその塩またはそ

20 れらの水和物。

[24] 前記一般式 (I) 記載の化合物が、

7- (2-ブチニル) - 2-シアノ-1-メチル-8- (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン、

13- (2-ブチニル) - 5-メチル-2- (ピペラジン-1-イル) - 3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン、

5 2- (3-アミノピペリジン-1-イル) - 3- (2-ブチニル) - 5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン、

2- [7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド、

7- (2-ブチニル) - 1- (2-シアノベンジル) - 6-オキソ-8- (ピ  
10 ペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、  
および

2- [3- (2-ブチニル) - 4-オキソ-2- (ピペラジン-1-イル) -  
3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル] ベンゾ  
ニトリルからなる群から選ばれるいずれか一つである、[1] 記載の化合物もしくは

15 はその塩またはそれらの水和物

[25] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有する医薬。

[26] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有するジペプチジルペプチダーゼ  
I V阻害剤。

[27] [1] ~ [24] 記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

20 [28] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有する糖尿病疾患の予防または治療剤。

[29] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、  
AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー  
性疾患またはガンの、予防もしくは治療剤。

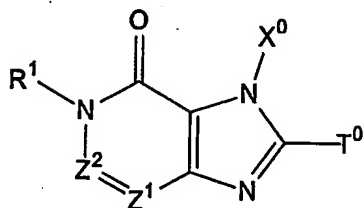
25 [30] [1] ~ [24] 記載の化合物を含有する、免疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。

〔31〕 〔1〕～〔24〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与する、ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害が有効な疾患の治療または予防方法。

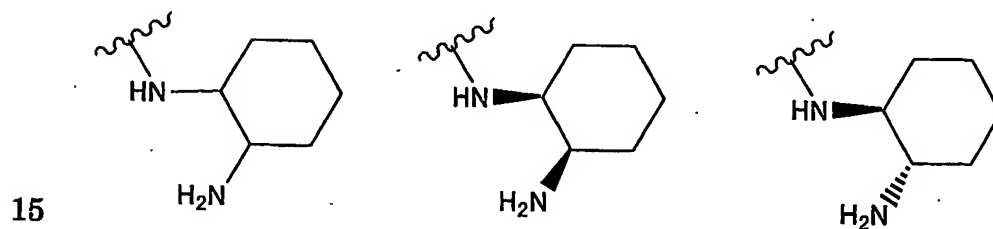
〔32〕 薬剤の製造のための、〔1〕～〔24〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

〔33〕 ジペプチジルペプチダーゼⅠⅤ阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤の製造のための、〔1〕～〔24〕記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

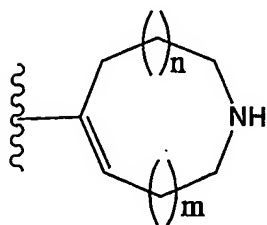
10 〔34〕 一般式



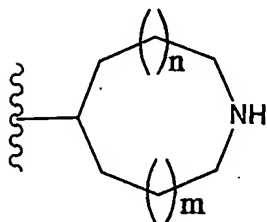
〔式中、T⁰は前記〔1〕中のT¹で表わされる基、置換基を有していてもよいピリジル基、置換基を有していてもよいピリジニウム基、  
式



で表わされる基、置換基を有していてもよい式



(式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基、または置換基を有していてもよい式



(式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基

5 を意味する ;

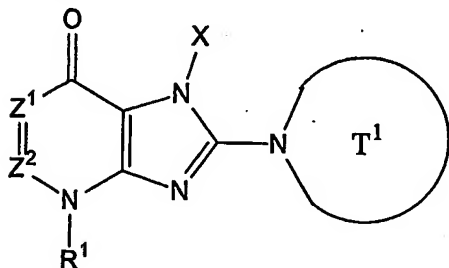
$X^0$  は置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール基、置換基を有し

10 ていてもよい  $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する ;

$R^1$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  は、前記 [1] 中の  $R^1$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  とそれぞれ同意義である。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[35]

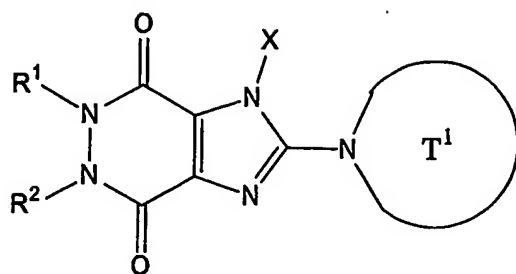
15 一般式



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $T^1$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  は、前記 [1] 中の  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $T^1$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  とそれぞれ同意義である。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20 [36]

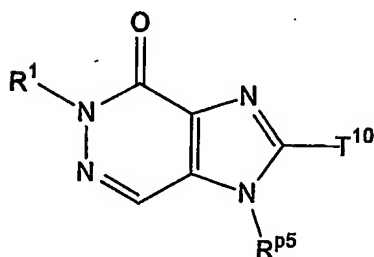
一般式



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $T^1$ 、 $Z^1$ および $Z^2$ は、前記〔1〕中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $T^1$ 、 $Z^1$ および $Z^2$ とそれぞれ同意義である。〕で表される化合物もしくはその塩またはそ

5 れらの水和物。

〔37〕一般式



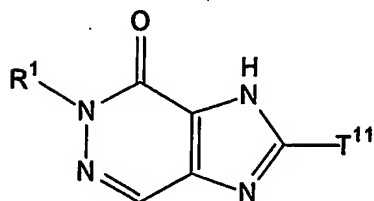
〔式中、 $R^1$ は、前記〔1〕中の定義と同意義である；

$R^{p5}$ は、*t*-ブトキシカルボニルオキシ基、トリチル基または式 $-SO_2NH_2$

10 を意味する；

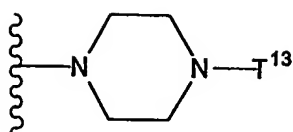
$T^{10}$ は、ハロゲン原子または水素原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

〔38〕一般式



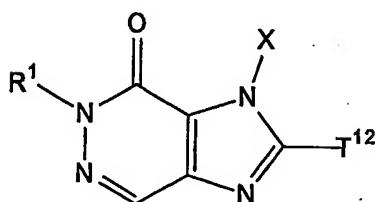
15 〔式中、 $R^1$ は、前記〔1〕中の定義と同意義である；

$T^{11}$ は、ハロゲン原子または式



で表わされる基を意味する。 $T^{13}$ は、 $t$ -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

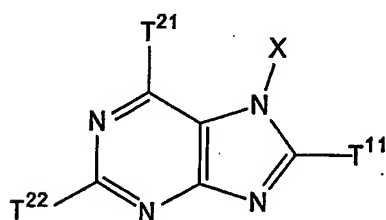
#### 5 [39] 一般式



[式中、 $R^1$ およびXは、前記〔1〕中の定義と同意義である。

$T^{12}$ は、ハロゲン原子を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

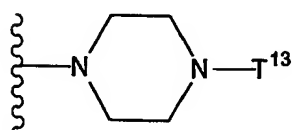
#### 10 [40] 一般式



[式中、Xは、前記〔1〕中の定義と同意義である。ただしXがベンジル基である場合は除く；

$T^{21}$ および $T^{22}$ はそれぞれ独立してハロゲン原子を意味する；

#### 15 $T^{11}$ は、ハロゲン原子または式

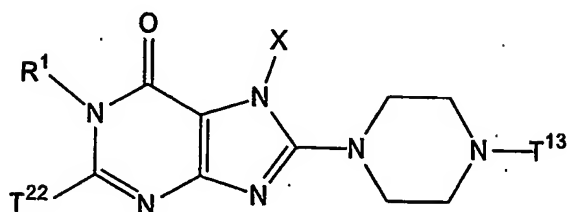


で表わされる基を意味する。 $T^{13}$ は、 $t$ -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシ



シカルボニル基またはホルミル基を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[41] 一般式

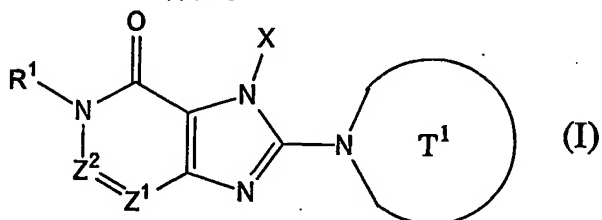


5 [式中、XおよびR¹は、それぞれ前記〔1〕中の定義と同意義である；

T²²は、ハロゲン原子を意味する；

T¹³は、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。]で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

[42] 一般式



10

[式中、T¹は環中2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である6～12員複素環を意味する；

Xは置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリールC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリールC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する；

また、XはT¹中の環を構成する原子と結合を形成しても良い。

20 Z¹およびZ²はそれぞれ独立して、窒素原子または式-CR²=で表わされる基を意味する；

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい4～8員ヘテロ環式基または式 $-A^0-A^1-A^2$  (式中、 $A^0$ は、単結合または下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $A^1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

$A^2$ および $R^A$ は、それぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～8員ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。) で表わされる基を意味する。

ただし、① $R^1$ および $R^2$ がともに水素原子である場合、② $R^2$ が水酸基である場合は除く。

#### 15 <置換基B群>

置換基B群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基および式 $-CO-R^B-R^{B2}$  (式中、 $R^B$ は単結合、酸素原子、式 $-NR^{B3}-$ を意味し、 $R^{B2}$ および $R^{B3}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。) で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の内容について詳細に説明する。

本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあ  
5 るが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光  
学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜  
上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でも  
よい。従って、本発明の化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体お  
よびラセミ体が存在することがありうるが、本発明においては限定されず、い  
10 れもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、い  
ずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよく、そして、本発明  
にかかる化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明にかかる化  
合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に  
包含される。

15 以下に、本明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳  
細に説明する。

本明細書における「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水  
素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個  
の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えば、メチル基、  
20 エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチルー1-プロピル基、2-  
メチルー2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-  
ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチルー1-ブチル基、3-メチルー1-  
ブチル基、2-メチルー2-ブチル基、3-メチルー2-ブチル基、2, 2-ジ  
メチルー1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、  
25 2-メチルー1-ペンチル基、3-メチルー1-ペンチル基、4-メチルー1-  
ペンチル基、2-メチルー2-ペンチル基、3-メチルー2-ペンチル基、4-

メチルー 2-ペンチル基、2-メチルー 3-ペンチル基、3-メチルー 3-ペンチル基、2, 3-ジメチルー 1-ブチル基、3, 3-ジメチルー 1-ブチル基、2, 2-ジメチルー 1-ブチル基、2-エチルー 1-ブチル基、3, 3-ジメチルー 2-ブチル基、2, 3-ジメチルー 2-ブチル基等があげられる。

- 5 本明細書における「 $C_{2-6}$ アルケニル基」とは、炭素数 2~6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

- 本明細書における「 $C_{2-6}$ アルキニル基」とは、炭素数 2~6 個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。
- 10

- 本明細書における「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」とは、炭素数 3~8 個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などがあげられる。
- 15

- 本明細書における「 $C_{1-6}$ アルキレン基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」からさらに任意の水素原子を 1 個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、1, 2-エチレン基、1, 1-エチレン基、1, 3-プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などがあげられる。
- 20

本明細書における「 $C_{3-8}$ シクロアルキレン基」とは前記定義「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」からさらに任意の水素原子を 1 個除いて誘導される二価の基を意味する。

- 25 本明細書における「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシ基、エト

- キシ基、1-プロピルオキシ基、2-プロピルオキシ基、2-メチル-1-プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、
- 5 2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。
- 10
- 15 本明細書における「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基等があげられる。

- 本明細書における「 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロピルオキシカルボニル基、2-プロピルオキシカルボニル基等があげられる。
- 20

- 本明細書における「 $C_{2-7}$ アルキルカルボニル基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、1-プロピルカルボニル基、2-プロピルカルボニル基等があげられる。
- 25

本明細書における「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。

本明細書中における「C<sub>6-10</sub>アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-

5 ナフチル基などが挙げられる。

本明細書における「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。

本明細書における「5～10員ヘテロアリール環」とは、環を構成する原子の数が5ないし10であり、環を構成する原子中に1または複数個のヘテロ原子を

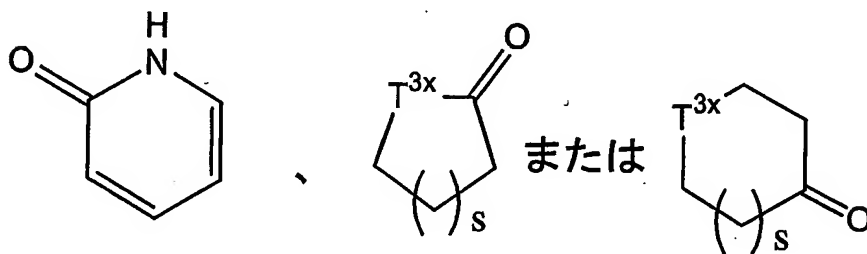
- 10 含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、オキサジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、トリアジン環、インドール環、イソインドール環、
- 15 インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジアゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロ
- 20 ピリミジン環、ピリドピリミジン環などがあげられる。当該「5～10員ヘテロアリール環」において好ましくは、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、イミダゾール環、1, 2, 4-トリアゾール環、チアゾール環、チアジアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジアゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、イソキノリン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチア
- 25 ゾール環、ベンズイミダゾール環をあげることができ、より好ましくはピリジン環をあげることができる。

本明細書における「5～10員ヘテロアリール基」とは、前記「5～10員ヘテロアリール環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。

本明細書における「4～8員ヘテロ環」とは、

- 5 ①環を構成する原子の数が4ないし8であり、
- ②環を構成する原子中に1～2個のヘテロ原子を含有し、
- ③環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく、
- ④環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい、
- ⑤単環式である非芳香族性の環を意味する。

- 10 4～8員ヘテロ環として具体的には例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、



- 15 (式中、sは1～3の整数を意味し、 $T^{3x}$ はメチレン基、酸素原子または式-N $T^{4x}$ - (式中、 $T^{4x}$ は水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基を意味する。)で表わされる環などをあげることができる。当該「4～8員ヘテロ環」において好ましくは、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、ジヒドロフラン-2-オン環、
- 20 チアゾリジン環を意味する。

本明細書における「4～8員ヘテロ環式基」とは、前記「4～8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1または2個除いて誘導される一価または二価の基を意味する。当該「4～8員ヘテロ環式基」において好ましくは、ピペリジン-

1-イル基、ピロリジン-1-イル基またはモルフォリン-4-イル基を意味する。

本明細書中において表わされる「 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{6-10}$ アリール基」

5 で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。

本明細書における「5~10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5~10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

本明細書における「4~8員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「4~8員ヘテロ環式基」で置換した基を意味する。

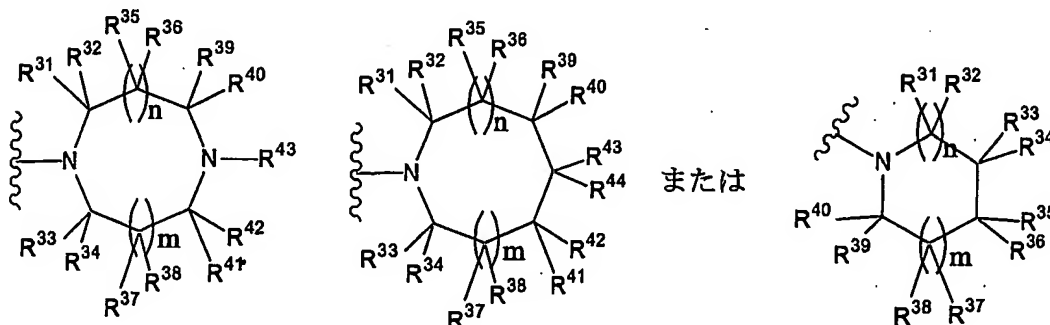
本明細書における「環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4~12員ヘテロ環式基」とは、置換基を有していてもよい、

①環式基の環を構成する原子の数が4ないし12であり、

②環式基の環を構成する原子中に1または2個の窒素原子を含有し、

③単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。

20 具体的には、式



(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。 $R^{31} \sim R^{44}$ は、



それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基（下記置換基S群）から選ばれる基または水素原子を意味する。 $R^{31} \sim R^{44}$ におけるいずれか2つは一緒になって $C_{1-6}$ アルキレン基を形成してもよい。）で表わされる基を意味する。

- 5 本明細書における「置換基を有していてもよい」とは、置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよいことを意味する。当該置換基とは具体的には例えば、以下の置換基S群から選ばれる基をあげることができる。

<置換基S群>

- 10 (1) ハロゲン原子、  
 (2) 水酸基、  
 (3) メルカプト基、  
 (4) ニトロ基、  
 (5) シアノ基、  
 15 (6) ホルミル基、  
 (7) カルボキシ基、  
 (8) トリフルオロメチル基、  
 (9) トリフルオロメトキシ基、  
 (10) アミノ基  
 20 (11) オキシ基  
 (12) イミノ基および  
 (13) 式 $-T^{1*}-T^{2*}$ （式中、 $T^{1*}$ は単結合、 $C_{1-6}$ アルキレン基、酸素原子、式 $-CO-$ 、式 $-S-$ 、式 $-S(O)-$ 、式 $-S(O)_2-$ 、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^T-$ 、式 $-CO-NR^T-$ 、式 $-NR^T-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^T-$ 、式 $-NR^T-SO_2-$ 、式 $-NH-CO-NR^T-$ または式 $-NH-CS-NR^T-$ で表わされる基を意味する；  
 25

$T^{2*}$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5～10員ヘテロアリール基または4～8員ヘテロ環式基を意味する；

$R^T$ は水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基または $C_{2-6}$ アルキニル基を意味する。

ただし、 $T^{2*}$ および $R^T$ はそれぞれ独立して下記置換基T群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。)で表わされる基からなる群。

<置換基T群>

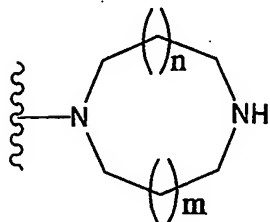
水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基および $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基で表わされる基などからなる群。

当該<置換基S群>として好ましくは、

- 15 (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) シアノ基、
- (4) カルボキシ基、
- (5) トリフルオロメチル基、
- 20 (6) トリフルオロメトキシ基、
- (7) アミノ基
- (8)  $C_{1-6}$ アルキル基、
- (9)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、
- (10)  $C_{2-6}$ アルケニル基、
- 25 (11)  $C_{2-6}$ アルキニル基、
- (12) フェニル基および

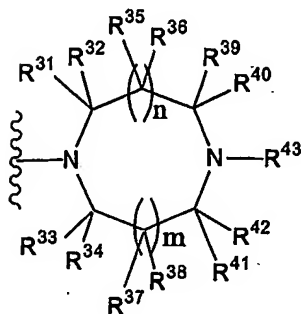
(13)  $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群をあげることができる。

本明細書における「置換基を有していてもよい式



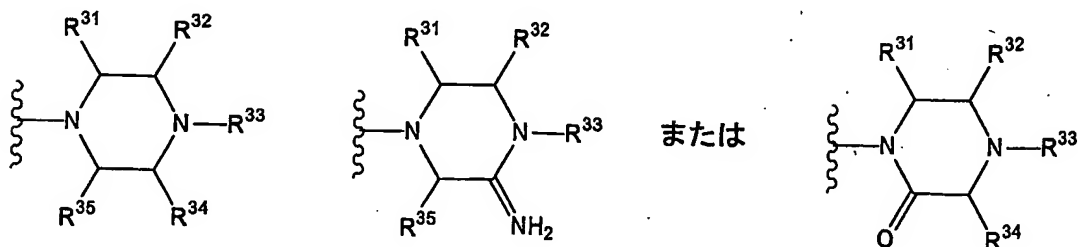
(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基」

5 とは、式



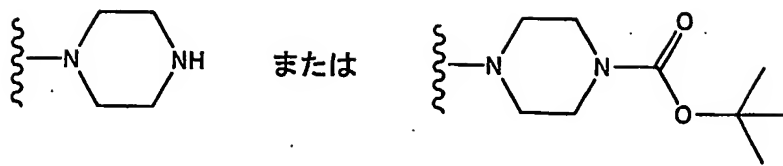
(式中、 $R^{31} \sim R^{44}$ は、それぞれ独立して上記「置換基を有していてもよい」で表わされる基(上記置換基S群)から選ばれる基または水素原子を意味し、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基を意味する。

10 このうち $m=n=0$ である基が好ましい。より好ましくは、式

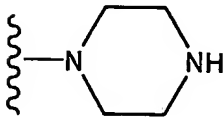


(式中、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ および $R^{35}$ は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)または水素原子を意味する。)で表わされる基を意味し(ただし $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$

15 および $R^{35}$ のうち少なくとも3個は水素原子である。)、さらに好ましくは、式

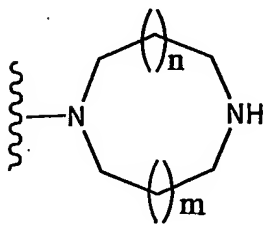


で表わされる基を意味し、特に好ましくは式

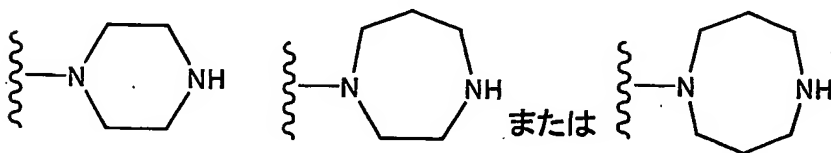


で表される基を意味する。

#### 5 本明細書における「式



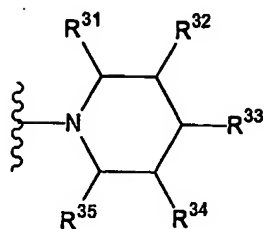
(式中、nおよびmはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基」  
とは、下記式



#### 10 を意味する。

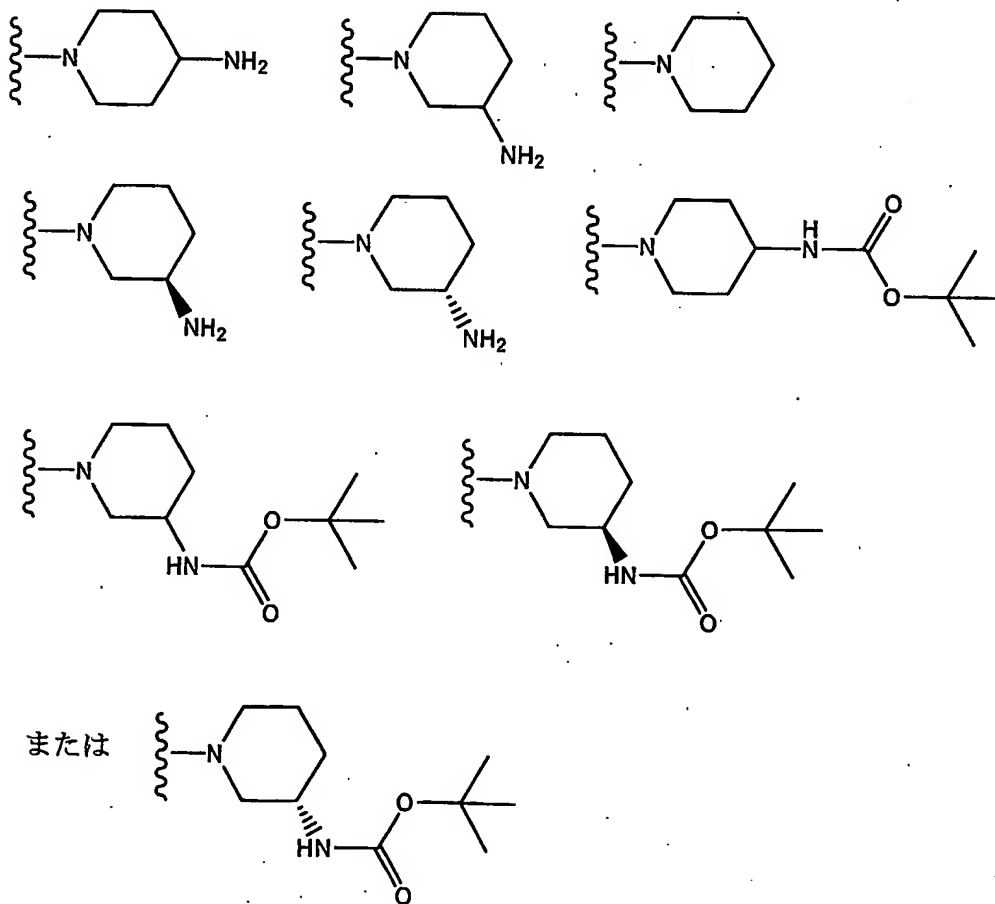
本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基(上記置換基S群)を1または複数個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」

#### 15 において好ましくは、式

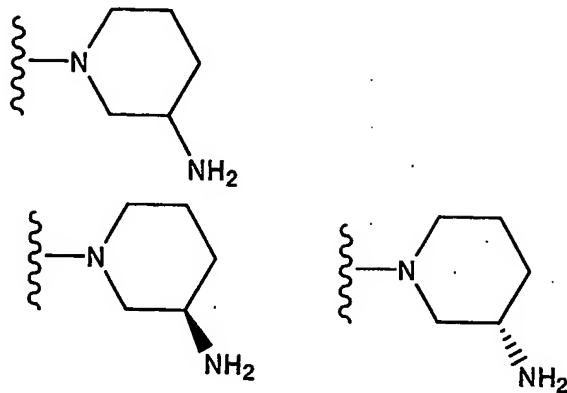


(式中、 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ および $R^{35}$ は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基（上記置換基S群）または水素原子を意味する。) で表わされる基を意味し (ただし $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$

5 および $R^{35}$ のうち少なくとも3個は水素原子である。)、好ましくは、式



で表わされる基を意味し、さらに好ましくは、式



で表される基を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基

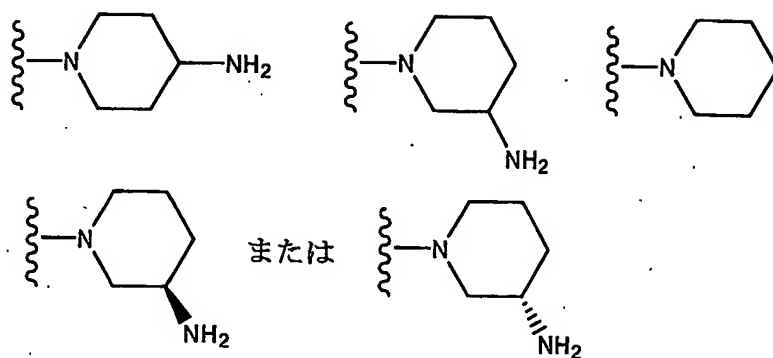
- 5 を1または複数個有していてもよい「アゼチジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「ピロリジン-1-イル基」を意味する。

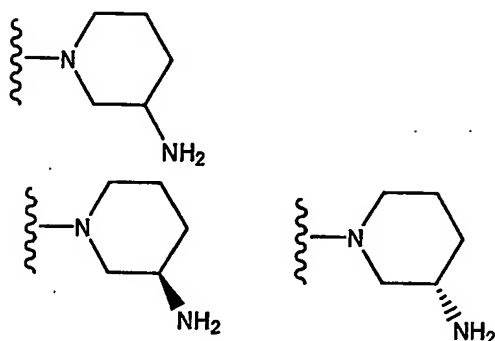
- 10 本明細書における「置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「アゼパン-1-イル基」を意味する。

- 15 本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。当該「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、具体的には例えば、



で表わされる基を意味し、好ましくは、



で表される基を意味する。

- 5 本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「アゼチジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピロリジン-1-イル

- 10 基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基」とは、置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「ピペリジン-1-イル基」を意味する。

本明細書における「アミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基」とは、

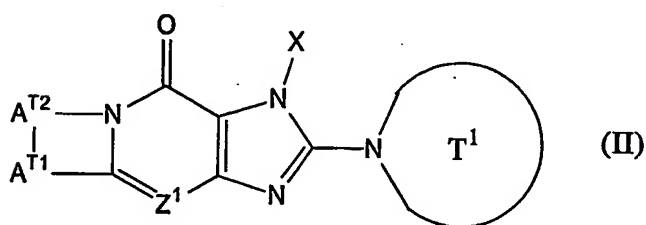
- 15 置換可能な部位にアミノ基を1個有していてもよい「アゼパン-1-イル基」を意味する。

本明細書中、上記置換基B群における「置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」とは、置換可能な部位に「置換基を有していてもよい」で表わされる基

- から選ばれる基を1または複数個有していてもよい「C<sub>1-6</sub>アルキル基」を意味する。当該「置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基」として好ましくは、シアノ基、カルボキシル基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、式-NR<sup>3T</sup>COR<sup>4T</sup>、式-CONR<sup>3T</sup>R<sup>4T</sup>（式中、R<sup>3T</sup>およびR<sup>4T</sup>は、それぞれ独立して水素原子またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。）およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基からなる群から選ばれる1から2個の置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。

- 前記一般式（I）で表される化合物において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それぞれ独立して、式-A<sup>0</sup>-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>（式中、A<sup>0</sup>、A<sup>1</sup>およびA<sup>2</sup>は、それぞれ前記定義と同意義である。）で表わされる基を意味するが、A<sup>0</sup>およびA<sup>1</sup>がともに単結合である場合は「-A<sup>0</sup>-A<sup>1</sup>-」で1つの結合を意味する。

前記式（I）において、「Z<sup>2</sup>が式-CR<sup>2</sup>=である場合、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が一緒になって5～7員環を形成しても良い」とは、前記一般式（I）で表わされる化合物において、式



- （式中、Z<sup>1</sup>、XおよびT<sup>1</sup>は前記定義と同意義である；A<sup>T1</sup>は、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、置換基を有していてもよいメチレン基、または置換基を有していてもよい窒素原子を意味する；A<sup>T2</sup>は、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキレン基を意味する。）で表わされる化合物（II）を含むことを意味する。該式（II）において、A<sup>T1</sup>は、酸素原子が好ましい。また、A<sup>T2</sup>は、好ましくはC<sub>2-4</sub>アルキレン基を意味する。

本明細書中における「シアノベンジル基」とは、シアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、または4-シアノベンジル基を意味する。



本明細書中における「フルオロシアノベンジル基」とは、フッ素原子を1個およびシアノ基を1個有するベンジル基を意味し、具体的には例えば、2-シアノ-4-フルオロベンジル基、2-シアノ-6-フルオロベンジル基を意味する。

本明細書中における「カルバモイルフェノキシ基」とは、式-CONH<sub>2</sub>を1個有するフェノキシ基を意味し、具体的には例えば、2-カルバモイルフェノキシ基、3-カルバモイルフェノキシ基または4-カルバモイルフェノキシ基を意味する。

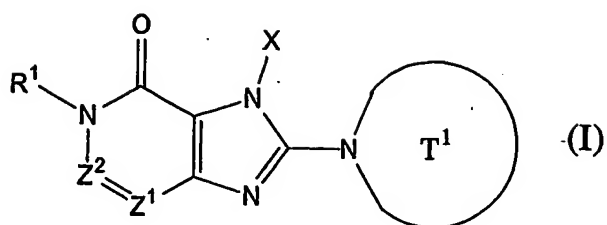
本明細書における「塩」とは、本発明に係る化合物と塩を形成し、かつ薬理的に許容されるものであれば特に限定されず、例えば、無機酸塩、有機酸塩、無機塩基塩、有機塩基塩、酸性または塩基性アミノ酸塩などがあげられる。

無機酸塩の好ましい例としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などがあげられ、有機酸塩の好ましい例としては、例えば酢酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ステアリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩などがあげられる。

無機塩基塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられ、有機塩基塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、メグルミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などがあげられる。

酸性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基性アミノ酸塩の好ましい例としては、例えばアルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩などがあげられる。

本発明は下記一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である。



〔式中、 $T^1$ は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基を意味する；

$X$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい

- 5  $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

- 10  $Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表わされる基を意味する；

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ （式中、 $A^0$ は、単結合または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；

- 15  $A^1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

$A^2$ および $R^A$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル

- 20 基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{2-7}$ アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ば

れる1～3個の基を有していてもよい。)で表わされる基を意味する。 $Z^2$ が式 $-CR^2=$ である場合、 $R^1$ および $R^2$ が一緒になって5～7員環を形成しても良い。

- ただし、① $R^1$ が水素原子であり $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-CH=$ である場合、② $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-C(OH)=$ である場合を除く。

#### <置換基B群>

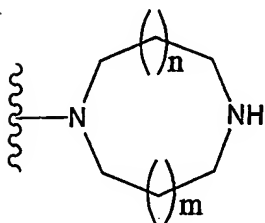
- 置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-R^{B2}$  (式中、 $R^{B1}$ および $R^{B2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B3}$  (式中、 $R^{B3}$ は4～8員ヘテロ環式基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B4}-R^{B5}$ および式 $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$  (式中、 $R^{B4}$ は単結合、酸素原子または式 $-NR^{B6}-$ を意味し、 $R^{B5}$ および $R^{B6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。]で表される化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。

このような一般式(I)で表される化合物のうち、好ましい化合物としては、たとえば、下記の化合物が挙げられる。

- (1)  $Z^1$ および $Z^2$ のいずれか一方のみが窒素原子である化合物。
- (2)  $Z^1$ が窒素原子であり、 $Z^2$ が式 $-CR^2=$  (式中、 $R^2$ は前記 $R^2$ と同意義である。)で表わされる基である化合物。

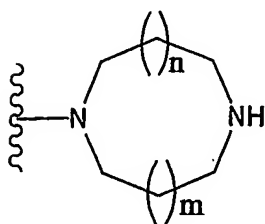
(3)  $Z^2$ が窒素原子であり、 $Z^1$ が式 $-CR^2=$ （式中、 $R^2$ は前記 $R^2$ と同意義である。）で表わされる基である化合物。

(4)  $T^1$ が置換基を有していてもよい式



- 5 (式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である化合物。

(5)  $T^1$ が式



10

(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である化合物。

- 15 (6)  $T^1$ がピペラジン-1-イル基または3-アミノピペリジン-1-イル基である化合物。

(7)  $T^1$ がピペラジン-1-イル基である化合物。

(8)  $X$ が式 $-X^1-X^2$ （式中、 $X^1$ は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する； $X^2$ は置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置

- 20 換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基または置換基を有していてもよいフ

エニル基を意味する。) で表わされる基である化合物。

(9) Xが式 $-X^{11}-X^{12}$  (式中、 $X^{11}$ は単結合またはメチレン基を意味する； $X^{12}$ は $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。) で表わされる基である化合物。

5 (10) 前記式 $-X^{11}-X^{12}$ で表されるXにおいて、置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を2位に有していてもよいフェニル基である化合物。

10 (11) Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、ベンジル基または2-クロロフェニル基である化合物。

(12) Xが2-ブチン-1-イル基である化合物。

(13)  $R^1$ が水素原子または式 $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$ で表わされる基である化合物。該式中、 $A^{10}$ は、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していても

15 よい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；

$A^{11}$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；

$A^{12}$ は、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール基、下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい5~10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

<置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 $-NR^{C1}-R^{C2}$  (式中、 $R^{C1}$ および $R^{C2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-}$

25

、アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 $-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}3}-\text{R}^{\text{C}4}$ および式 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}3}-\text{R}^{\text{C}4}$  (式中、 $\text{R}^{\text{C}3}$ は単結合、酸素原子または式 $-\text{NR}^{\text{C}5}-$ を意味し、 $\text{R}^{\text{C}4}$ および $\text{R}^{\text{C}6}$ はそれぞれ独立して水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

- 5 (14)  $\text{R}^1$ が、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $\text{C}_{6-10}$ アリール $\text{C}_{1-6}$ アルキル基である化合物。

#### 10 <置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 $-\text{NR}^{\text{C}1}-\text{R}^{\text{C}2}$  (式中、 $\text{R}^{\text{C}1}$ および $\text{R}^{\text{C}2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 $-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}3}-\text{R}^{\text{C}4}$ および式 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}3}-\text{R}^{\text{C}4}$  (式中、 $\text{R}^{\text{C}3}$ は単結合、酸素原子または式 $-\text{NR}^{\text{C}5}-$ を意味し、 $\text{R}^{\text{C}4}$ および $\text{R}^{\text{C}6}$ はそれぞれ独立して水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

- 15

(15)  $\text{R}^1$ を表す式 $-\text{A}^{10}-\text{A}^{11}-\text{A}^{12}$ で表される基において、前記置換基C群が、シアノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{2-7}$ アルコキシカルボニル基およびハ

- 20 ロゲン原子からなる群である化合物。

(16)  $\text{R}^1$ が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニル-ピリジン-2-イル基である化合物。

(17)  $\text{R}^1$ が、メチル基または2-シアノベンジル基である化合物。

- 25 (18)  $\text{R}^2$ が、水素原子、シアノ基、または式 $-\text{A}^{21}-\text{A}^{22}$ で表わされる基である化合物。

該式中、 $A^{21}$ が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^{A2}-$ 、式 $-CO-NR^{A2}-$ または式 $-NR^{A2}-CO-$ を意味する； $A^{22}$ および $R^{A2}$ は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、  
 5  $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。ただし、 $A^{22}$ および $R^{A2}$ はそれぞれ独立して下記置換基D群から選ばれる1～3個の基を有しているもよい。

#### 10 <置換基D群>

置換基D群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式 $-NR^{D1}-R^{D2}$ （式中、 $R^{D1}$ および $R^{D2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表わされる基、式 $-CO-R^{D3}$ （式中、 $R^{D3}$ は4～  
 15 8員ヘテロ環式基を意味する。）で表わされる基および式 $-CO-R^{D4}-R^{D5}$ （式中、 $R^{D4}$ は単結合、酸素原子または式 $-NR^{D6}-$ を意味し、 $R^{D5}$ および $R^{D6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。

（19） $R^2$ が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$ （式中、 $R^{D7}$ および $R^{D8}$ はそれぞれ独立して、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表わされる基または式 $-A^{23}-A^{24}$ （式中、 $A^{23}$ が、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^{A3}-$ を意味する； $A^{24}$ および $R^{A3}$ は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から  
 20 選ばれる1個の基を有しているもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基D1群から  
 25 選ばれる1個の基を有しているもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、下記置換基D

1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基を意味する。) で表わされる基である化合物。

#### 5 <置換基 D 1 群>

置換基 D 1 群は、カルボキシ基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、式  $-CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$  および  $R^{D8}$  はそれぞれ独立して、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群を意味する。

10

(20)  $R^2$  が、水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基または式  $-A^{25}-A^{26}$  (式中、 $A^{25}$  が、酸素原子、硫黄原子または式  $-NR^{A4}-$  を意味する； $A^{26}$  および  $R^{A4}$  は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有している  $C_{1-6}$  アルキル基、下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有している  $C_{3-8}$  シクロアルキル基または下記置換基 D 1 群から選ばれる 1 個の基を有しているフェニル基) で表わされる基である化合物。

15

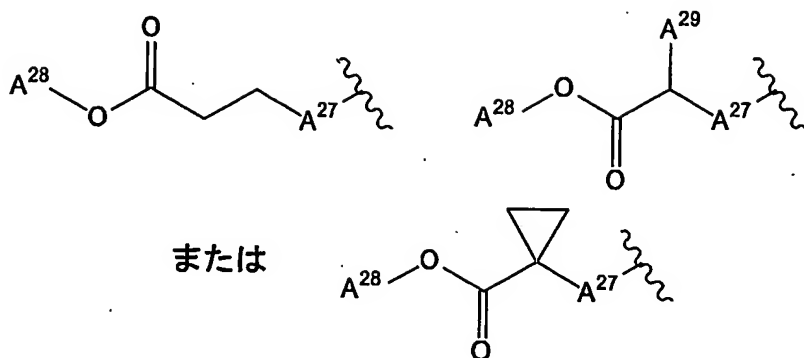
#### <置換基 D 1 群>

置換基 D 1 群は、カルボキシ基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基、式  $-CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$  および  $R^{D8}$  はそれぞれ独立して、水素原子または  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基からなる群を意味する。

20

(21)  $R^2$  が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式





(式中、 $A^{27}$ は酸素原子、硫黄原子または $-NH-$ を意味する；

$A^{28}$ および $A^{29}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基である化合物。

- 5 (22)  $R^2$ が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である化合物。

このうち、 $Z^1$ および $Z^2$ に関しては、(1)～(3)の順で、(3)がより好ましい。 $T^1$ に関しては、(4)～(7)の順で、(7)がより好ましい。 $X$ に関しては、(8)～(12)の順で、(12)がより好ましい。 $R^1$ に関しては(13)～

- 10 (17)の順で、(17)がより好ましい。 $R^2$ に関しては(18)～(22)の順で、(22)がより好ましい。

さらに、前記一般式(I)で表される化合物において、(1)～(3)、(4)～(7)、(8)～(12)、(13)～(17)、(18)～(22)からなる群から2～5の態様を選択し、それらを任意に組み合わせた化合物を挙げることができる。

- 15

より具体的な組み合わせとして、好ましくは、たとえば下記の組み合わせの化合物を挙げることができる。

(i) 前記一般式(I)で表される化合物において、 $Z^1$ および $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ が、それぞれ、前記(1)、(4)、(8)、(13)、(18)である化合物。

- 20 (ii) 前記一般式(I)で表される化合物において、 $Z^1$ および $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ が、それぞれ、前記(2)、(6)、(11)、(16)、(19)である化合物。

(iii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(11)、(16)、(20) である化合物。

(iv) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(11)、(16)、(21) である化合物。

(v) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(11)、(16)、(22) である化合物。

(vi) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(12)、(17)、(19) である化合物。

(vii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(12)、(17)、(20) である化合物。

(viii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(12)、(17)、(21) である化合物。

(ix) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (2)、(6)、(12)、(17)、(22) である化合物。

(x) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(19) である化合物。

(xi) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(20) である化合物。

(xii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(21) である化合物。

(xiii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、

$R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(11)、(16)、(22) である化合物。

(xiv) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(19) である化合物。

5 物。

(xv) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(20) である化合物。

(xvi) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(21) である化合物。

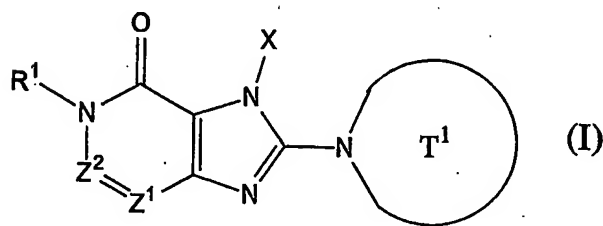
10 物。

(xvii) 前記一般式 (I) で表される化合物において、 $Z^1$  および  $Z^2$ 、 $T^1$ 、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  が、それぞれ、前記 (3)、(6)、(12)、(17)、(22) である化合物。

これらのうち、(ii) ~ (ix) については、(ii) ~ (ix) の順でより好ましい。

15 また、(x) ~ (xvii) については、(x) ~ (xvii) の順でより好ましい。

以下、一般式 (I) で表される具体的な化合物について、下記表に挙げることができるが、本発明は、以下に列記された化合物に限定されるものではない。



表中の略号は下記を意味する。

- 20 P1 : ピペラジニン-1-イル基、P2 : 3-アミノ-ピペリジン-1-イル基、  
 2Btyn : 2-ブチン-1-イル基、3Me2Bten : 3-メチル-2-ブテン-1-  
 イル基、Me : メチル基、Et : エチル基、2-CNBen : 2-シアノベンジル基、  
 6F2CNBen : 6-フルオロ-2-シアノベンジル基、Phenethyl : 2-フェニル

エチル基、2Ph2OxEt : 2-フェニル-2-オキシエチル基、 $-\text{CR}_2=$  :  $-\text{CR}^2$   
=

		Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	T <sup>1</sup>	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
	1	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$
5	2	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	$-\text{CH}_3$	$-\text{CN}$
	3	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	$-\text{CH}_3$	$-\text{OMe}$
	4	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	$-\text{CH}_3$	$-\text{O}-1-\text{C}_2\text{H}_4-1-\text{CO}_2\text{Et}$
	5	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	$-\text{CH}_3$	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$
	6	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	$-\text{CH}_3$	$-\text{O}-1-\text{cC}_3\text{H}_4-1-\text{CO}_2\text{Et}$
10	7	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	$-\text{CH}_3$	$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$
	8	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	$-\text{CH}_3$	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	9	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	2-CNBen	$-\text{H}$
	10	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	2-CNBen	$-\text{CN}$
	11	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	2-CNBen	$-\text{OMe}$
15	12	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	2-CNBen	$-\text{O}-1-\text{C}_2\text{H}_4-1-\text{CO}_2\text{Et}$
	13	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	2-CNBen	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$
	14	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	2-CNBen	$-\text{O}-1-\text{cC}_3\text{H}_4-1-\text{CO}_2\text{Et}$
	15	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	2-CNBen	$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$
	16	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	2-CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
20	17	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	6F2CNBen	$-\text{H}$
	18	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	6F2CNBen	$-\text{CN}$
	19	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	6F2CNBen	$-\text{OMe}$
	20	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	6F2CNBen	$-\text{O}-1-\text{C}_2\text{H}_4-1-\text{CO}_2\text{Et}$
	21	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	6F2CNBen	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et}$
25	22	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	6F2CNBen	$-\text{O}-1-\text{cC}_3\text{H}_4-1-\text{CO}_2\text{Et}$
	23	N	$-\text{CR}_2=$	P1	2Btyn	6F2CNBen	$-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me}$

	24	N	-CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	25	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-H
	26	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN
	27	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-OMe
5	28	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	29	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	30	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	31	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	32	N	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
10	33	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
	34	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	35	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
	36	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	37	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
15	38	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	39	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	40	N	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	41	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
	42	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
20	43	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-OMe
	44	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	45	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	46	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	47	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
25	48	N	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	49	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-H

	50	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN
	51	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-OMe
	52	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	53	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
5	54	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	55	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	56	N	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	57	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
	58	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
10	59	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
	60	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	61	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	62	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	63	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
15	64	N	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	65	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
	66	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
	67	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-OMe
	68	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
20	69	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	70	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	71	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
	72	N	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	73	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
25	74	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	75	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe

	76	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	77	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	78	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-1-cC <sub>3</sub> H <sub>4</sub> -1-CO <sub>2</sub> Et
	79	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-S-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Me
5	80	N	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	81	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
	82	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
	83	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-OMe
	84	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CONH <sub>2</sub>
10	85	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	86	-CR2=	N	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	87	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
	88	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
	89	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-OMe
15	90	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	91	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	92	-CR2=	N	P1	2Btyn	2-CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	93	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
	94	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
20	95	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
	96	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	97	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	98	-CR2=	N	P1	2Btyn	6F2CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	99	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-H
25	100	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN
	101	-CR2=	N	P1	2Btyn	Phenethyl	-OMe

	102	-CR2= N	P1	2Btyn	Phenethyl	-CONH <sub>2</sub>
	103	-CR2= N	P1	2Btyn	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	104	-CR2= N	P1	2Btyn	Phenethyl	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	105	-CR2= N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
5	106	-CR2= N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
	107	-CR2= N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
	108	-CR2= N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-CONH <sub>2</sub>
	109	-CR2= N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	110	-CR2= N	P1	2Btyn	2Ph2OxEt	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
10	111	-CR2= N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
	112	-CR2= N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
	113	-CR2= N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-OMe
	114	-CR2= N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CONH <sub>2</sub>
	115	-CR2= N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
15	116	-CR2= N	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	117	-CR2= N	P2	2Btyn	2-CNBen	-H
	118	-CR2= N	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN
	119	-CR2= N	P2	2Btyn	2-CNBen	-OMe
	120	-CR2= N	P2	2Btyn	2-CNBen	-CONH <sub>2</sub>
20	121	-CR2= N	P2	2Btyn	2-CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	122	-CR2= N	P2	2Btyn	2-CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	123	-CR2= N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
	124	-CR2= N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	125	-CR2= N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-OMe
25	126	-CR2= N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	127	-CR2= N	P2	2Btyn	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et



	128	-CR2= N	P2	2Btyn	6F2CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	129	-CR2= N	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
	130	-CR2= N	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
	131	-CR2= N	P2	2Btyn	Phenethyl	-OMe
5	132	-CR2= N	P2	2Btyn	Phenethyl	-CONH <sub>2</sub>
	133	-CR2= N	P2	2Btyn	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	134	-CR2= N	P2	2Btyn	Phenethyl	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	135	-CR2= N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
	136	-CR2= N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
10	137	-CR2= N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-OMe
	138	-CR2= N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CONH <sub>2</sub>
	139	-CR2= N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	140	-CR2= N	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	141	-CR2= N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-H
15	142	-CR2= N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CN
	143	-CR2= N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-OMe
	144	-CR2= N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CONH <sub>2</sub>
	145	-CR2= N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	146	-CR2= N	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
20	147	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H
	148	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
	149	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-OMe
	150	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	151	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
25	152	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2-CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	153	-CR2= N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H

	154	-CR2= N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
	155	-CR2= N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-OMe
	156	-CR2= N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CONH <sub>2</sub>
	157	-CR2= N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
5	158	-CR2= N	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	159	-CR2= N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-H
	160	-CR2= N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
	161	-CR2= N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-OMe
	162	-CR2= N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CONH <sub>2</sub>
10	163	-CR2= N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	164	-CR2= N	P2	3Me2Bten	Phenethyl	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	165	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
	166	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
	167	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-OMe
15	168	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CONH <sub>2</sub>
	169	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-O-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> Et
	170	-CR2= N	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	カルバ <sup>o</sup> モイルフェニルオキシ基
	171	-CH= -CR2=	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
	172	-CH= -CR2=	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
20	173	-CH= -CR2=	P1	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> Me
	174	-CH= -CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-H
	175	-CH= -CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CN
	176	-CH= -CR2=	P1	2Btyn	2-CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	177	-CH= -CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-H
25	178	-CH= -CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	179	-CH= -CR2=	P1	2Btyn	6F2CNBen	-CO <sub>2</sub> Me

	180	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-H
	181	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CN
	182	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	Phenethyl	-CO <sub>2</sub> Me
	183	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-H
5	184	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-CN
	185	-CH=	-CR2=	P1	2Btyn	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-CO <sub>2</sub> Me
	186	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-H
	187	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CN
	188	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> Me
10	189	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-H
	190	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
	191	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2-CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	192	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-H
	193	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
15	194	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	6F2CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	195	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-H
	196	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
	197	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	Phenethyl	-CO <sub>2</sub> Me
	198	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-H
20	199	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-CN
	200	-CH=	-CR2=	P1	3Me2Bten	2Ph2O <sub>x</sub> Et	-CO <sub>2</sub> Me
	201	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-H
	202	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CN
	203	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> Me
25	204	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-H
	205	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CN

	206	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2-CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	207	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-H
	208	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CN
	209	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	6F2CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
5	210	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-H
	211	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CN
	212	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	Phenethyl	-CO <sub>2</sub> Me
	213	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-H
	214	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CN
10	215	-CH=	-CR2=	P2	2Btyn	2Ph2OxEt	-CO <sub>2</sub> Me
	216	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-H
	217	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CN
	218	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	-CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> Me
	219	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-H
15	220	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CN
	221	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2-CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
	222	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-H
	223	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CN
	224	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	6F2CNBen	-CO <sub>2</sub> Me
20	225	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-H
	226	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CN
	227	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	Phenethyl	-CO <sub>2</sub> Me
	228	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-H
	229	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CN
25	230	-CH=	-CR2=	P2	3Me2Bten	2Ph2OxEt	-CO <sub>2</sub> Me

これらの例示化合物のうち、好ましくは、上記例示化合物番号 1、2、4、6、

7、8、10、13、16、41、42、44、50、53、81、85、86、  
87、111、141、183の化合物が挙げられ、さらに好ましくは例示化合物番号2、4、8、10、81、87、111の化合物が挙げられる。

## [一般合成方法]

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。

以下、製造方法における各記号の意味について説明する。 $R^{31} \sim R^{42}$ 、 $n$ 、 $m$ 、

- 5  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $A^0$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^A$ および $T^1$ は、前記定義と同意義を意味する。

$U^1$ および $U^3$ はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタン sulfonilオキシ基、 $p$ -トルエンスulfonilオキシ基等の脱離基を意味する。

$R^{p1}$ 、 $R^{p2}$ および $R^{p3}$ は、それぞれ独立してピバリルオキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基などの $-NH$ の保護基を示す。

- 10  $R^{p4}$ は  $t$ -ブチルジメチルシリル基、 $t$ -ブチルジフェニルシリル基等の水酸基の保護基を示す。

$R^{p5}$ は $N$ 、 $N$ -ジメチルスルファモイル、トリチル、ベンジル、 $t$ -ブトキシカルボニル等の $NH$ 保護基を示す。

- 15  $U^2$ および $U^4$ は、それぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタン sulfonilオキシ基、 $p$ -トルエンスulfonilオキシ基、式 $-B(OH)_2$ 、 $4, 4, 5, 5$ -テトラメチル- $1, 3, 2$ -ジオキサボラン- $2$ -イル基、式 $-Sn(R^z)_3$ (式中、 $R^z$ は $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する。

- 20  $R^{x2}$ は、式 $-O-A^2$ で表わされる基、式 $-S-A^2$ で表わされる基、式 $-N(R^A)A^2$ で表わされる基、置換基を有していても良い $4 \sim 8$ ヘテロ環式基(例えば $1$ -ピロリジニル基、 $1$ -モルフォリニル基、 $1$ -ピペラジニル基または $1$ -ピペリジル基など)などを意味する。

- 25  $R^{x3}$ は、シアノ基、置換基を有していても良い $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していても良い $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していても良い $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していても良い $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していても良い $C_{6-10}$ アリール基などの式 $-A^0-A^1-A^2$ で表わされる基を意味する。

$A^{2COOR}$ はエステル基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

- 5  $A^{2COOH}$ はカルボン酸を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

- 10  $A^{2NO_2}$ はニトロ基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

- 15  $A^{2NH_2}$ はアミノ基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

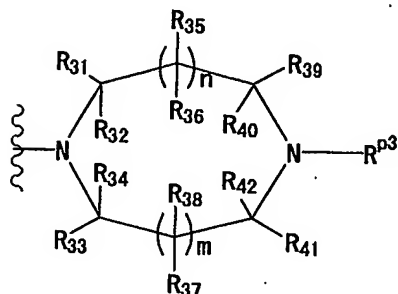
- 20  $A^{2CN}$ はニトリル基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

$A^{CONH_2}$ はカルボン酸アミド基を含有する、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。

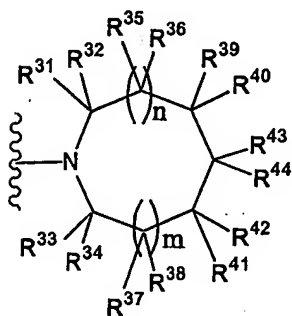
- 25 Mは、 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-Sn(R^z)_3$  (式中、 $R^z$ は前記定義と同意義を意味する。)などを意味する。

「室温」とは、20～30℃程度の温度を意味する。

$T^{1a}$  は  $T^1$  で表わされる基と同意義、または式

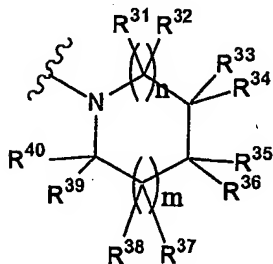


で表わされる基、式



5

(式中  $R^{31} \sim R^{44}$  は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31} \sim R^{44}$  のうちいずれか1つは式  $-NH-R^{p3}$  を意味する。) で表わされる基または式



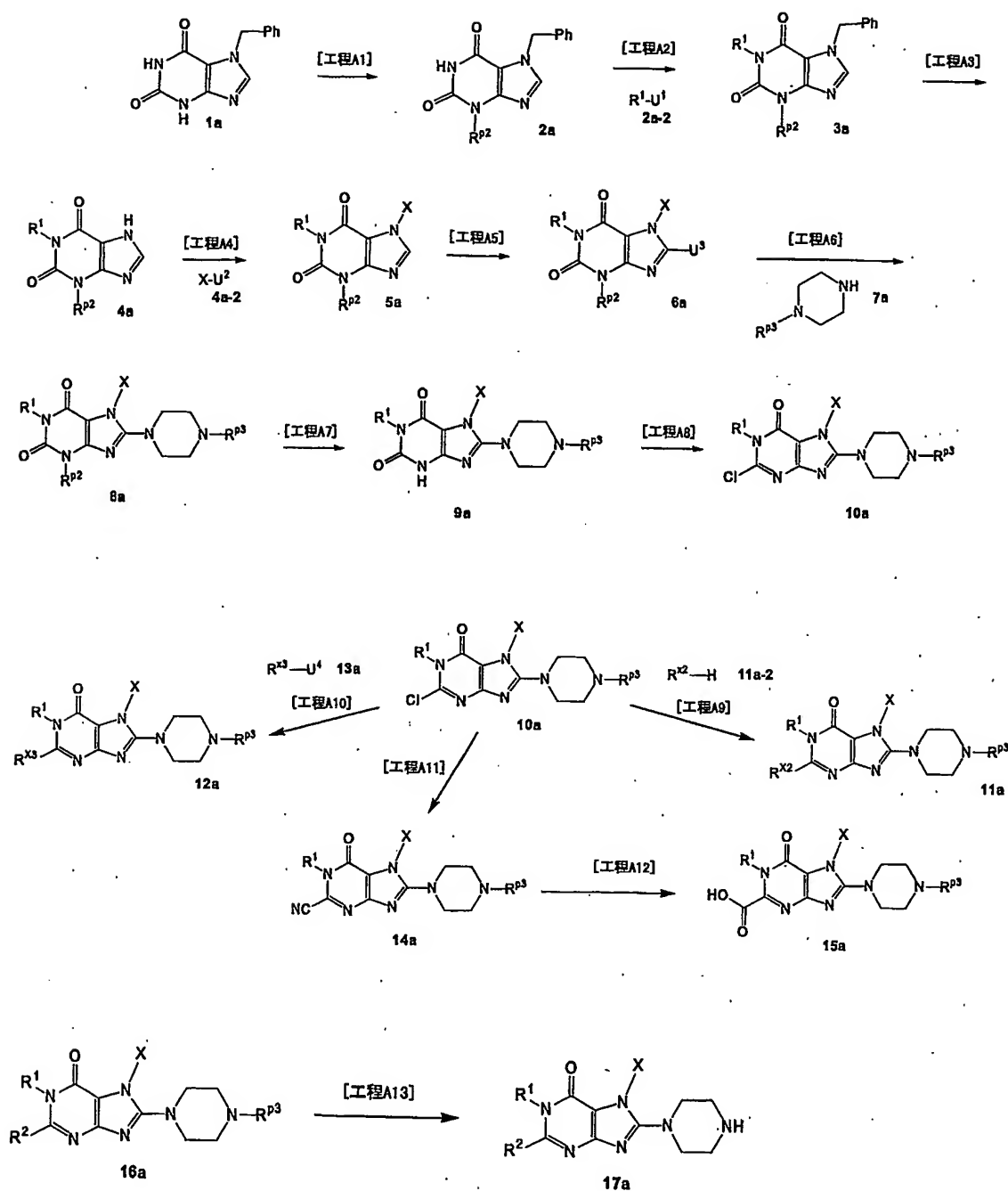
(式中  $R^{31} \sim R^{40}$  は前記定義と同意義を意味するが、 $R^{31} \sim R^{40}$  のうちいずれ

10 か1つは式  $-NH-R^{p3}$  を意味する。) で表わされる基を意味する。

下記の反応工程式で示す反応例においては、特に記載がない限り、用いる試薬、触媒等の使用量(当量、質量%、重量比)は、反応工程式中の主化合物に対する割合を示す。主化合物とは、反応工程式中の化学構造式において、本発明の化合物の基本骨格を有する化合物である。

15 製造方法A





## [工程A1]

化合物 (1a) [CAS No. 56160-64-6] に、 $-NH-$  の保護試薬を反応させ、化合物 (2a) を得る工程である。反応条件は、用いる  $-NH-$  の保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。

$-NH-$  の保護試薬としては、一般的に  $-NH-$  の保護基の導入に用いられる

試薬を用いることができるが、具体的には例えば、クロロメチルピバレート等を用いることができる。保護試薬は1～2当量の量を用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを

5 用いて反応を行うことができ、好ましくはN，N-ジメチルホルムアミドを用いることができる。

反応は、塩基存在下で行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができ、好ましくは、水素化ナトリウムを用いる

10 ことができる。この場合、塩基は1～5当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができるが、好ましくは室温で行うことができる。

#### [工程A2]

化合物(2a)と化合物(2a-2)を反応させ、化合物(3a)を得る工程で

15 ある。

化合物(2a-2)としては、アルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、

20 1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。求電子試薬は、1～2当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、例えばジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。

25 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カ

リウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、

- 5 塩基は1～2当量用いることが好ましい。反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程A3]

化合物(3a)の7位のベンジル基を脱離して化合物(4a)を得る工程である。

- 10 反応条件としては、特に制限されるものではないが、具体的には例えば、水素雰囲気下、金属触媒存在下、接触還元反応にて、化合物(3a)から化合物(4a)を得ることができる。

反応溶媒としては、具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル  
15 ピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等をあげることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等をあげることができる。金属触媒は0.5～50質量%用いることが好ましい。水素気圧は1～5気圧であることが好ましく、反応温度は、0℃から150℃で反応を行うことができる。

20 [工程A4]

化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得る工程である。

- 化合物(4a-2)としては、具体的には例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1  
25 -ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることがで

きる。このようなハロゲン化物は、1～2当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどを用いることができる。

- 5 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等を用いることができる。この場合、塩基を1～4当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

- 銅触媒および塩基存在下、化合物(4a)と化合物(4a-2)を反応させ、化合物(5a)を得ることもできる。この場合、銅触媒を0.1～2当量、塩基を15 1～10当量用いることが好ましい。

- 化合物(4a-2)としては、Xが置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリール基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基であり、U<sup>2</sup>が、-B(OH)<sub>2</sub>などある、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸などを用いて反応を行うことができる。この場合、化合物(4a-2)を1～3当量20 用いることが好ましい。

この場合、反応溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなどを用いることができる。

- 塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、25 N，N-ジメチルアミノピリジン等を用いることができる。銅触媒としては、酢酸銅(II)、トリフルオロ酢酸銅(II)、塩化銅(II)、よう化銅(II)等

を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程A5]

化合物(5a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(6a)を得る工程である。

- 5    ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、N-クロロこはく酸イミド、N-プロモこはく酸イミド、N-ヨードこはく酸イミド等をあげることができる。このようなハロゲン化剤は1～4当量用いることが好ましい。

- 10    反応溶媒としては、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程A6]

化合物(6a)に化合物(7a)を反応させて、化合物(8a)を得る工程である。この場合、化合物(7a)は1～4当量用いることが好ましい。

- 15    反応は、例えばテトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中かまたは、無溶媒で行うことができる。塩基存在下あるいは非存在下、反応温度は0℃から200℃の温度で反応を行うことができる。塩基は、トリエチルアミン、炭酸カリウム、1, 8-ジアザビシクロ
- 20    [5, 4, 0] ウンデセンなどを用いることができる。この場合、塩基は1～4当量用いることが好ましい。

[工程A7]

- 化合物(8a)の3位の-NH-の保護基を脱保護により、化合物(9a)を得る工程である。反応条件は、脱離させる-NH-の保護基に合わせて、その保護基で一般的に用いられている脱保護の条件下で反応を行うことができる。
- 25

例えばR<sup>p2</sup>がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノール

ルとテトラヒドロフランの混合溶液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン等の塩基を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、塩基は0.1～2当量用いることが好ましい。

- 5    また、 $R^{P2}$ がトリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド、セシウムフルオリド等のフルオリド試薬を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。この場合、フルオリド試薬は1～5当量用いることが好ましい。

[工程A 8]

化合物(9a)をクロル化して、化合物(10a)を得る工程である。

- 15    反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。この場合、ハロゲン化剤は重量比で10～200倍の量を用いることが好ましい。

なお、 $R^{P3}$ がt-ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

- 20    保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ-t-ブチル等の-NH-  
25    の保護試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

[工程A 9]

化合物(10a)に化合物(11a-2)を反応させ、化合物(11a)を得る工程である。

化合物(11a-2)としては、 $A^2-OH$ で表わされるアルコール化合物またはフェノール化合物、 $A^2(R^A)NH$ 等で表わされるアミン化合物、 $A^2-S$   
5  $H$ で表わされるチオール化合物をあげることができる。この場合、化合物(11a-2)は1~10倍当量または重量比で5~100倍用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

10 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルア  
15 ミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。この場合、塩基は1~10当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

#### [工程A10]

化合物(10a)と化合物(13a)を、金属触媒存在下反応させ、化合物(1  
20 2a)を得る工程である。この場合、化合物(13a)は1~50当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。

25 金属触媒としては、パラジウム触媒または銅触媒をあげることができる。パラジウム触媒としては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラ

ジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等を用いることができ、銅触媒としては、ヨウ化銅等を用いることができる。金属触媒は0.01～2当量用いることが好ましい。

- 5 反応は、有機リン系リガンド存在下で行うこともできるが、有機リン系リガンド存在下で反応を行う場合、有機リン系リガンドとしては、オルトトリルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン等を用いることができる。この場合、有機系リガンドは金属触媒に対して1～5当量用いることが好ましい。

- 10 反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃で、反応を行うことができる。

15 [工程A11]

化合物(10a)をシアノ化試薬と反応させ、化合物(14a)を得る工程である。

- 20 シアノ化試薬としては、具体的には例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。シアノ化試薬化合物は1～20当量用いることが好ましい。

反応溶媒としては、例えばアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

25 [工程A12]

化合物(14a)のシアノ基を加水分解して、化合物(15a)を得る工程で



ある。反応条件としては、特に制限されるものではないが、シアノ基を加水分解してカルバモイル基に変換する反応に一般的に用いられている条件下で行うことができる。

反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、  
5 1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒等を用いることができる。

反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、アンモニア水等の塩基の水溶液を用いることができる。反応において過  
10 酸化水素水（好ましくは30%過酸化水素水）を加えて行うことができる。

反応温度は、0℃から150℃の温度で作用させて反応を行うことができる。

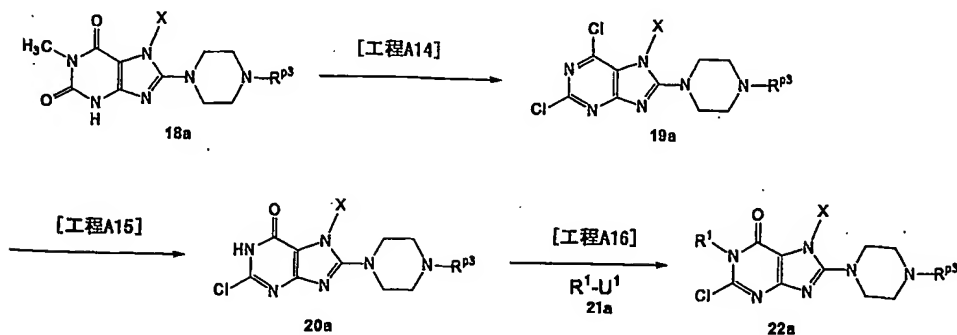
[工程A13]

化合物(16a)の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物(17a)を得る工程である。  
化合物(16a)として、化合物(11a)、(12a)、(14a)、(15a)な  
15 どを用いることができる。

$R^{p3}$ の脱保護反応の条件については、-NH-の保護基の脱離反応として、一般的に用いられている保護基を脱離させる反応条件下で行うことができる。

例えば $R^{p3}$ がtert-ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ  
20 酢酸、ギ酸等の酸存在下で反応を行うことができる。

化合物(10a)製造の別法である。



## [工程A 1 4]

化合物(18a)をクロル化して、化合物(19a)を得る工程である。  
反応条件としては特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件下で行うことができるが、例えばオキシ塩化リン等の溶媒中、0℃  
5 から150℃の温度で反応を行うことができる。クロル化剤は重量比で10～200倍用いることが好ましい。

なお、R<sup>3</sup>がt-ブトキシカルボニル基など、オキシ塩化リンなどを用いる上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。

保護の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、二炭酸ジ-t-ブチル等の-NH-の  
10 保護試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。  
15

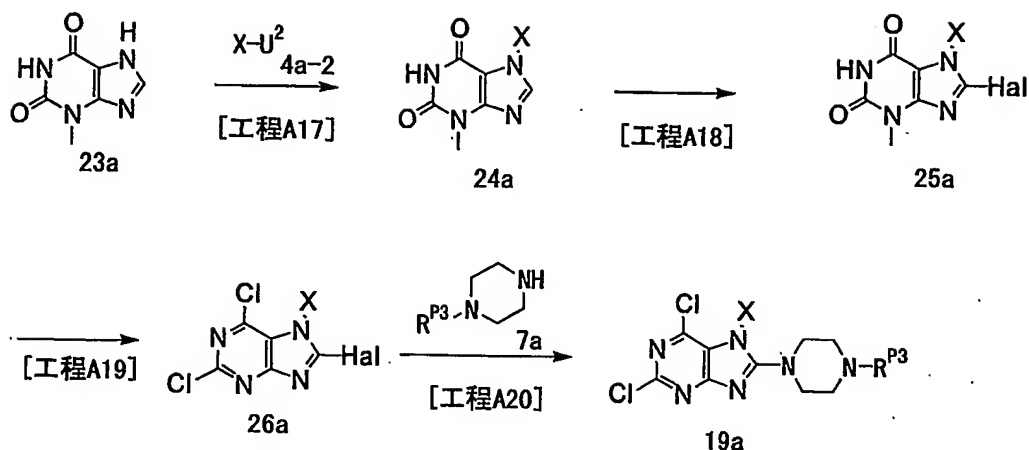
## [工程A 1 5]

化合物(19a)を部分加水分解して化合物(20a)を得る工程である。  
反応は、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基存在下で行う。塩基は1～10当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランまたは水などの溶媒  
20 あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

## [工程A 1 6]

化合物(20a)と化合物(21a)を反応させ、化合物(22a)を得る工程  
25 である。製造方法Aの[工程A 2]と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物(19a)製造の別法である。



## [工程A17]

化合物(23a) [CAS No. 1076-22-8]と化合物(4a-2)を置換反応させることにより、化合物(24a)を得る工程である。

- 5 製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程A18]

化合物(24a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(25a)を得る工程である。

製造方法Aの[工程A5]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 10 [工程A19]

化合物(25a)をクロル化して、化合物(26a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、化合物(25a)およびオキシ塩化リン、五塩化リンまたはその混合物を溶媒中、もしくは無溶媒で0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。溶媒としては、例えばトルエン、

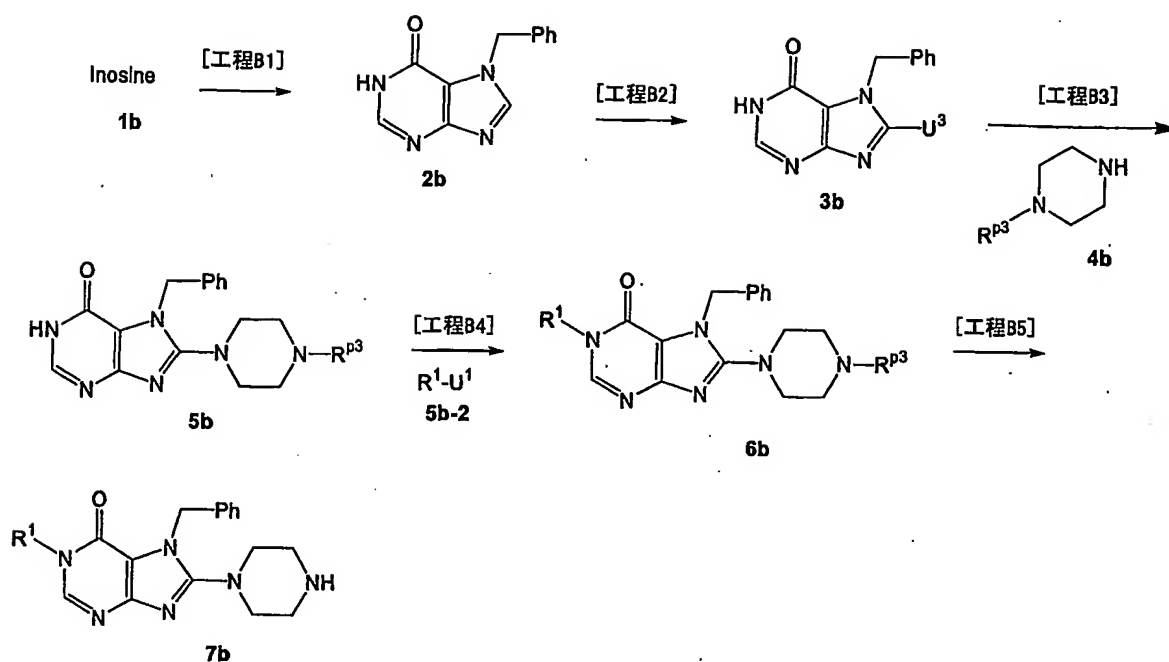
- 15 アセトニトリル、ジクロロエタン等を用いることができる。

## [工程A20]

化合物(26a)と化合物(7a)を反応させて化合物(19a)を得る工程である

製造方法Aの[工程A6]と同様の反応条件で反応を行うことができる。

## 20 製造方法B



#### [工程B 1]

化合物（1 b）をベンジル化した後に、糖鎖を切断して化合物（2 b）を得る工程である。

- 5 反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N，Nージメチルホルムアミド、Nーメチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、1，4ージオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、ベンジルブロミドを0℃から150℃の温度で作用させ、その後、3～10当量の塩酸を加えて、0℃から150℃の温度で作用させ、糖鎖部
- 10 分を切断して得られる。ベンジルブロマイドは1～3当量用いることが好ましい。

#### [工程B 2]

化合物（2 b）にハロゲン化剤を反応させ、化合物（3 b）を得る工程である。ハロゲン化の反応条件としては、製造方法Aの[工程A 5]と同様の条件で反応を行うことができる。

#### 15 [工程B 3]

化合物（3 b）に化合物（4 b）を反応させ、化合物（5 b）を得る工程である。製造方法Aの[工程A 6]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程B 4]

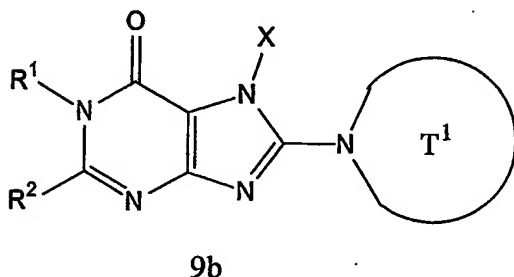
化合物(5b)と化合物(5b-2)を反応させ、化合物(6b)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 2]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程B 5]

- 5 化合物(6b)の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物(7b)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 1 3]と同様の条件で反応を行うことができる。

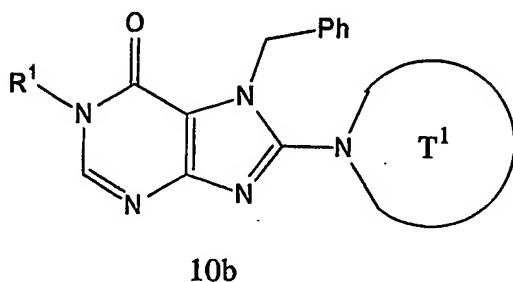
## 製造方法B-2

- 上記製造方法Aの[工程A 6]において、化合物(7a)のかわりに、 $H-T^{1a}$ で表わされる化合物(8b)を、[工程A 6]と同様の条件下で反応させ、  
 10 さらに上記[工程A 7]～[工程A 1 3]を適宜用いることにより、式



で表わされる化合物(9b)を得ることができる。

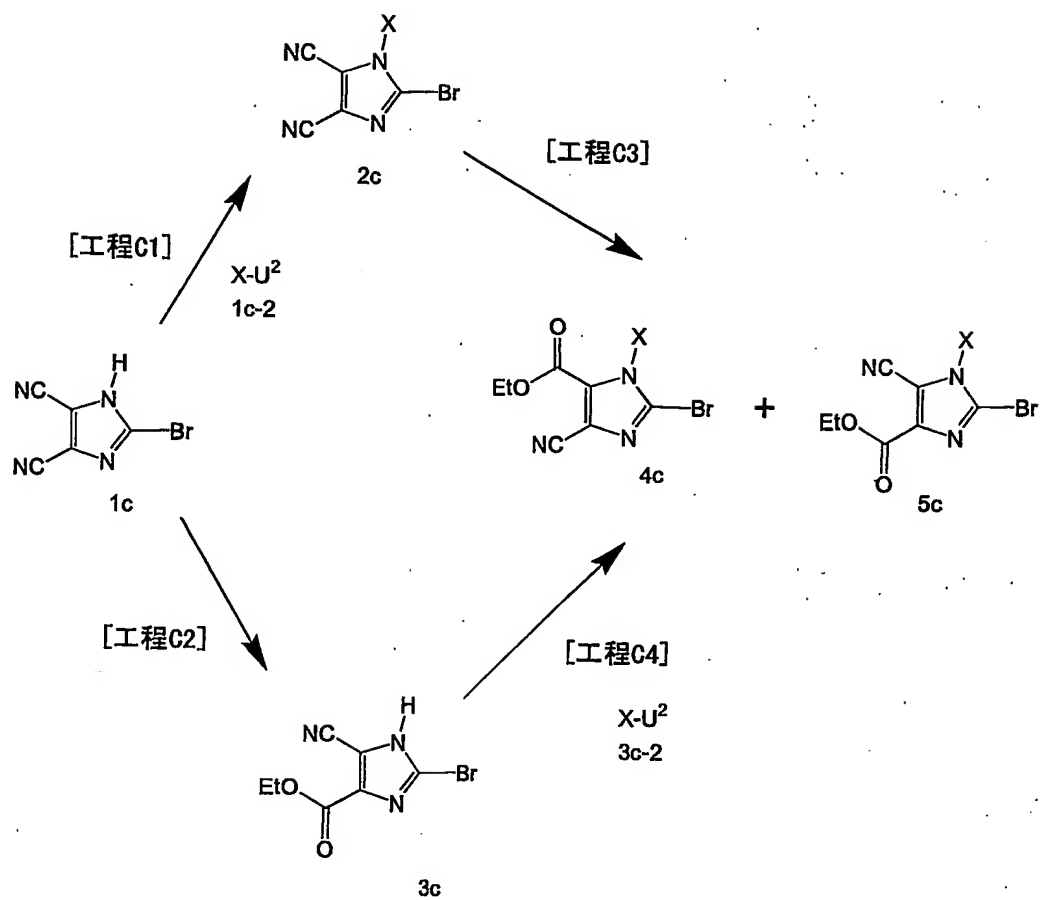
- また、上記製造方法Bの[工程B 3]において、化合物(3b)のかわりに、 $H-T^{1a}$ で表わされる化合物(8b)を、[工程B 3]と同様の条件下で反応させ、  
 15 さらに上記[工程B 4]～[工程B 6]を適宜用いることにより、式

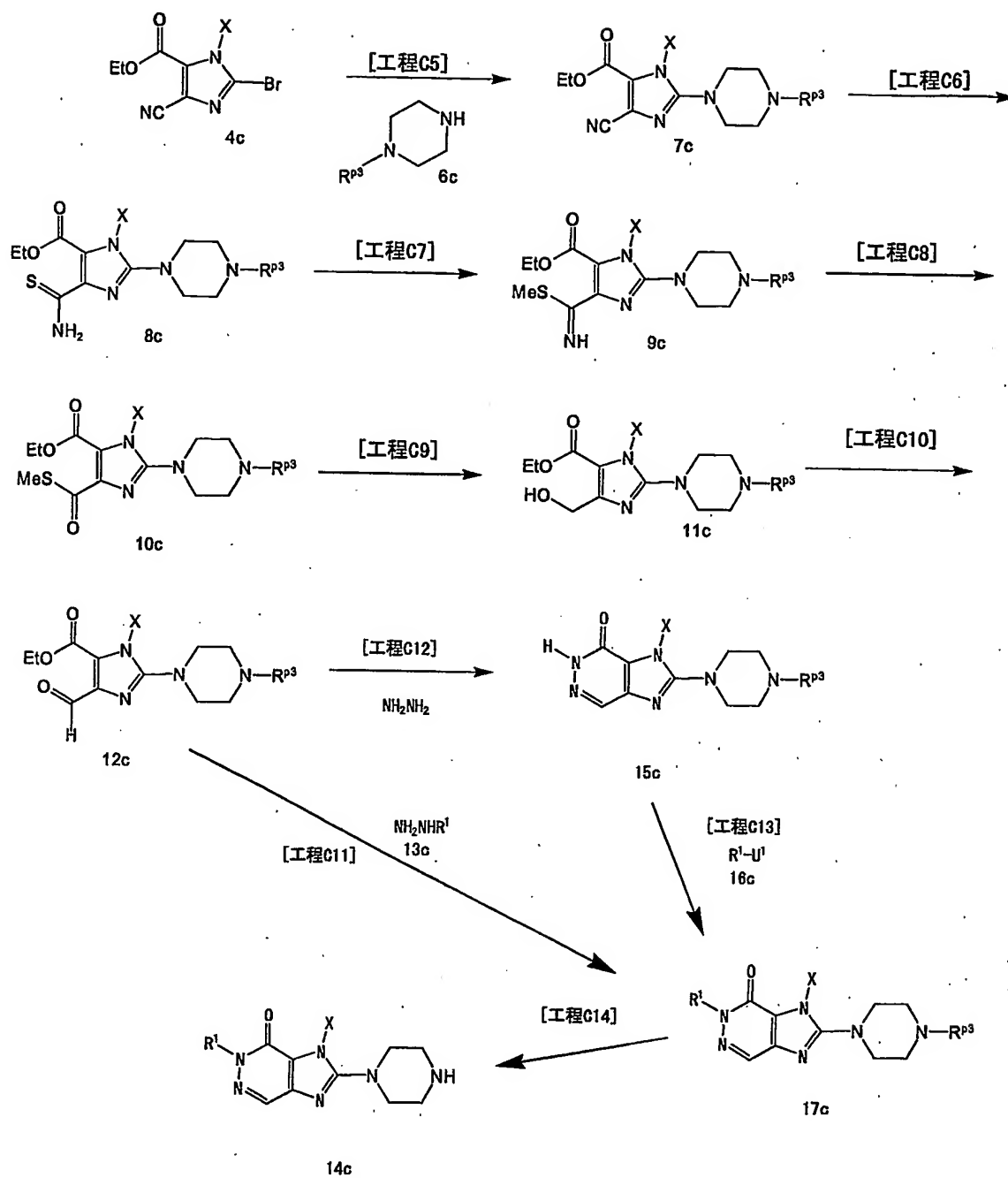


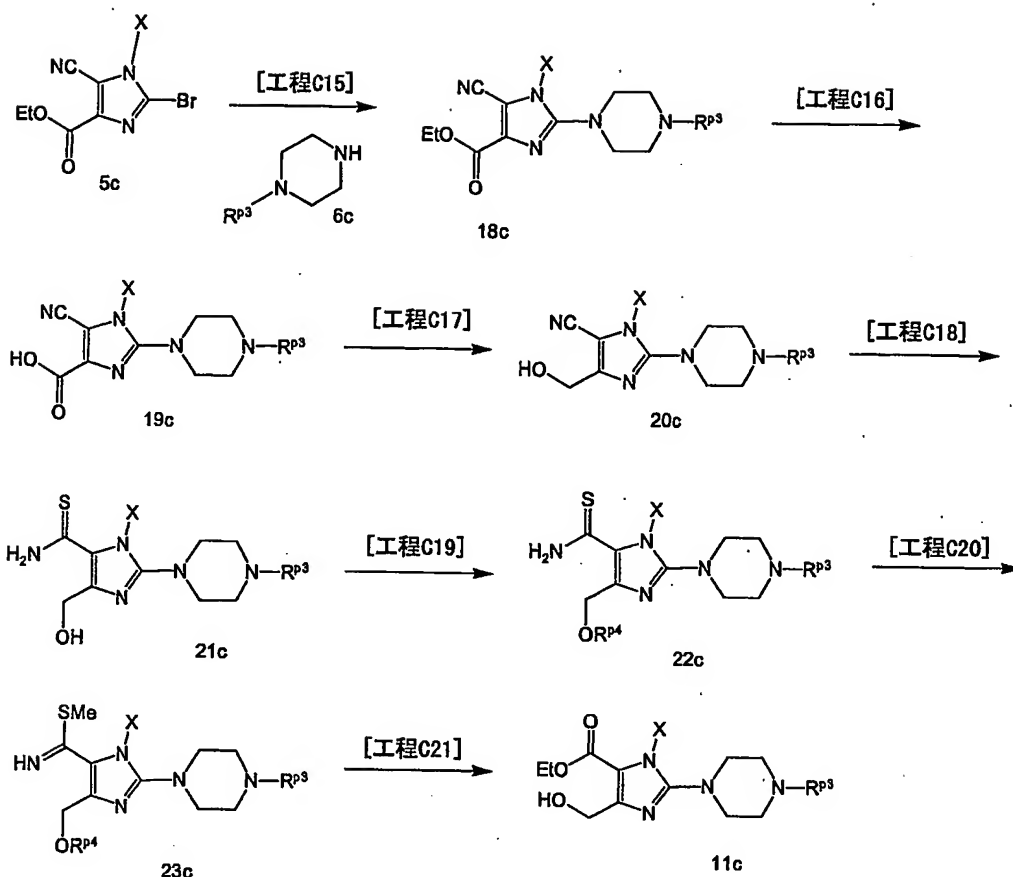
で表わされる化合物(10b)を得ることができる。化合物(8b)として好ましくは、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステルなどをあげる

ことができる。

製造方法C







### [工程C 1]

化合物 (1 c) と化合物 (1 c-2) を反応させ、化合物 (2 c) を得る工程である。製造方法Aの[工程A 4]と同様の条件で反応を行うことができる。

### 5 [工程C 2]

化合物 (1 c) にエタノールを作用させ、化合物 (3 c) を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、化合物 (2 c) のエタノール溶液中、硫酸、塩酸等の酸の存在下、加熱還流下で反応を行い、化合物 (3 c) を得ることができる。この場合、酸は1～2当量用いることが好ましい。

### 10 [工程C 3]

化合物 (2 c) にエタノールを反応させ、化合物 (4 c) および (5 c) を得る工程である。製造方法Cの[工程C 2]と同様の条件で反応を行うことができる。

### [工程C 4]

化合物 (3 c) と化合物 (3 c-2) を反応させ、化合物 (4 c) および (5



c) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 4] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 C 5]

化合物 (4 c) に化合物 (6 c) を反応させ、化合物 (7 c) を得る工程である。製造方法 A の [工程 A 6] と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程 C 6]

化合物 (7 c) のチオアミド化反応により、化合物 (8 c) を得る工程である。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。チオアミド化反応を行うチオアミド化試薬としては硫化アンモニウム、硫化ナトリウム、硫化水素等を用いることができる。チオアミド化試薬は 2 ~ 10 当量用いることが好ましい。チオアミド化反応を行う試薬として硫化水素を用いる場合、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で反応を行う。反応温度は 0℃ から 150℃ で反応を行うことができる。

[工程 C 7]

化合物 (8 c) のメチル化試薬を反応させ、化合物 (9 c) を得る工程である。メチル化試薬としては、テトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウム、硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜磷酸トリメチルなどを用いることができる。メチル化試薬は 1.0 ~ 1.5 当量用いることが好ましい。

メチル試薬としてテトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウムを用いる場合、ジクロロメタン等のハロゲン系溶媒中、0℃ から 50℃ の温度で反応を行い、化合物 (9 c) を得ることができる。

メチル試薬として硫酸メチル、ヨウ化メチル、亜磷酸トリメチルを用いる場合、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下反応を行い、化合物 (9 c) を得ることができる。この場合、塩基は

1. 0～1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができ、反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

5 [工程C8]

化合物(9c)を加水分解することにより、化合物(10c)を得る工程である。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸の存在下、0℃から80℃の温度で、反応を行うことができる。この場合、酸は5～50当量用いることが好ましい。

なお、R<sup>3</sup>がt-ブトキシカルボニル基など、上記反応条件下で脱保護されてしまう場合、再び、保護基導入を行う。保護基導入反応の条件としては特に制限されるものではないが、t-ブトキシカルボニル基の場合は、ジクロロメタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-t-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。この場合、塩基は2～3当量用いることが好ましい。

20 [工程C9]

化合物(10c)に還元剤と反応させ、化合物(11c)を得る工程である。

還元反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、ベンゼン、エタノール、2-プロパノール、アセトン等の溶媒中、ラネーニッケルの存在下、0℃から50℃の温度で、水素を作用させるか、またはメタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノールの溶媒、もしくは水-テトラヒドロフランの混合溶媒中、0℃から50℃の温度で、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用さ

せるか、または、メタノール、エタノール、2-メチル-2-プロパノール等の溶媒中、0℃から50℃の温度で、1～5当量の酢酸水銀等の水銀塩の存在下、水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させることにより、反応を行うことができる。還元剤は2～3当量用いることが好ましい。

#### 5 [工程C10]

化合物(11c)を酸化反応に付すことにより、化合物(12c)を得る工程である。

酸化反応が、二酸化マンガ、クロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム等の酸化剤を用いる場合、反応溶媒としてはジクロロメタン、クロホルム等を用い、20℃から80℃の温度で反応を行い、化合物(12c)を得ることができる。また、スワン反応など一級アルコールからアルデヒドへの酸化反応に一般的に用いられている条件で行い、化合物(12c)を得ることができる。酸化剤は5～20当量用いることが好ましい。

#### [工程C11]

15 化合物(12c)に化合物(13c)を反応させ、化合物(17c)を得る工程である。この場合、化合物(13c)は2～10当量用いることが好ましい。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中かまたは、無溶媒で、(12c)および(13c)を混合  
20 し、20℃から150℃の温度で反応を行い、化合物(17c)を得ることができる。

#### [工程C12]

化合物(12c)にヒドラジンを反応させ、化合物(15c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C11]と同様の条件で反応を行うことができる。ヒドラ  
25 ジンは2～10当量用いることが好ましい。

#### [工程C13]

化合物(15c)と化合物(16c)を置換反応させることにより、化合物(17c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。化合物(16c)は1~3当量用いることが好ましい。

[工程C14]

- 5 化合物(17c)のR<sup>P3</sup>を脱保護して、化合物(14c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C15]

化合物(5c)に化合物(6c)を反応させ、化合物(18c)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

- 10 [工程C16]

化合物(18c)の加水分解反応により、化合物(19c)を得る工程である。

加水分解反応の反応条件として、特に制限されるものではないが、例えば、化合物(18c)を塩基存在下、0℃から100℃の温度で反応を行い、化合物(19c)を得ることができる。

- 15 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を用いることができる。塩基は1~2当量用いることが好ましい。

[工程C17]

- 20 化合物(19c)に還元剤を反応させ、化合物(20c)を得る工程である。還元反応の反応条件としては、カルボン酸からメチルアルコールへの還元反応に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。

還元剤としては、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ボランメチルスルフィド錯体等のボラン誘導体または水素化ほう素ナトリウム等を用いることができる。

- 25 還元剤は5~30当量用いることが好ましい。

還元剤としてボラン誘導体を用いる場合、反応溶媒として1,4-ジオキサン、

テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用い、 $-78^{\circ}\text{C}$ から $35^{\circ}\text{C}$ で反応を行い、化合物(20c)を得ることができる。

- または還元剤として水素化ほう素ナトリウムを用いる場合、まず化合物(19c)とクロロギ酸イソブチル等の活性化剤と $-78^{\circ}\text{C}$ から $20^{\circ}\text{C}$ の温度で反応を行う。次いで $-78^{\circ}\text{C}$ から $35^{\circ}\text{C}$ の温度で水素化ほう素ナトリウム等の還元剤を作用させ、化合物(20c)を得ることができる。反応溶媒として1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。

[工程C18]

- 化合物(20c)のチオアミド化反応により、化合物(21c)を得る工程である。製造方法Cの[工程C6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程C19]

化合物(21c)を塩基存在下、シリル化剤と反応させ、化合物(22c)を得る工程である。

- 反応溶媒としては、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等を用いることができる。塩基としてはイミダゾール、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。シリル化剤としては *t*-ブチルジメチルクロロシラン、*t*-ブチルクロロジフェニルシラン等を用いることができる。塩基は1.0~1.5当量、シリル化剤は1.0~1.5当量用いることが好ましい。反応温度は $0^{\circ}\text{C}$ から $80^{\circ}\text{C}$ で反応を行うことができる。

[工程C20]

化合物(22c)のメチル化により、化合物(23c)を得る工程である。

製造方法Cの[工程C7]と同様の条件で反応を行うことができる。

- 25 [工程C21]

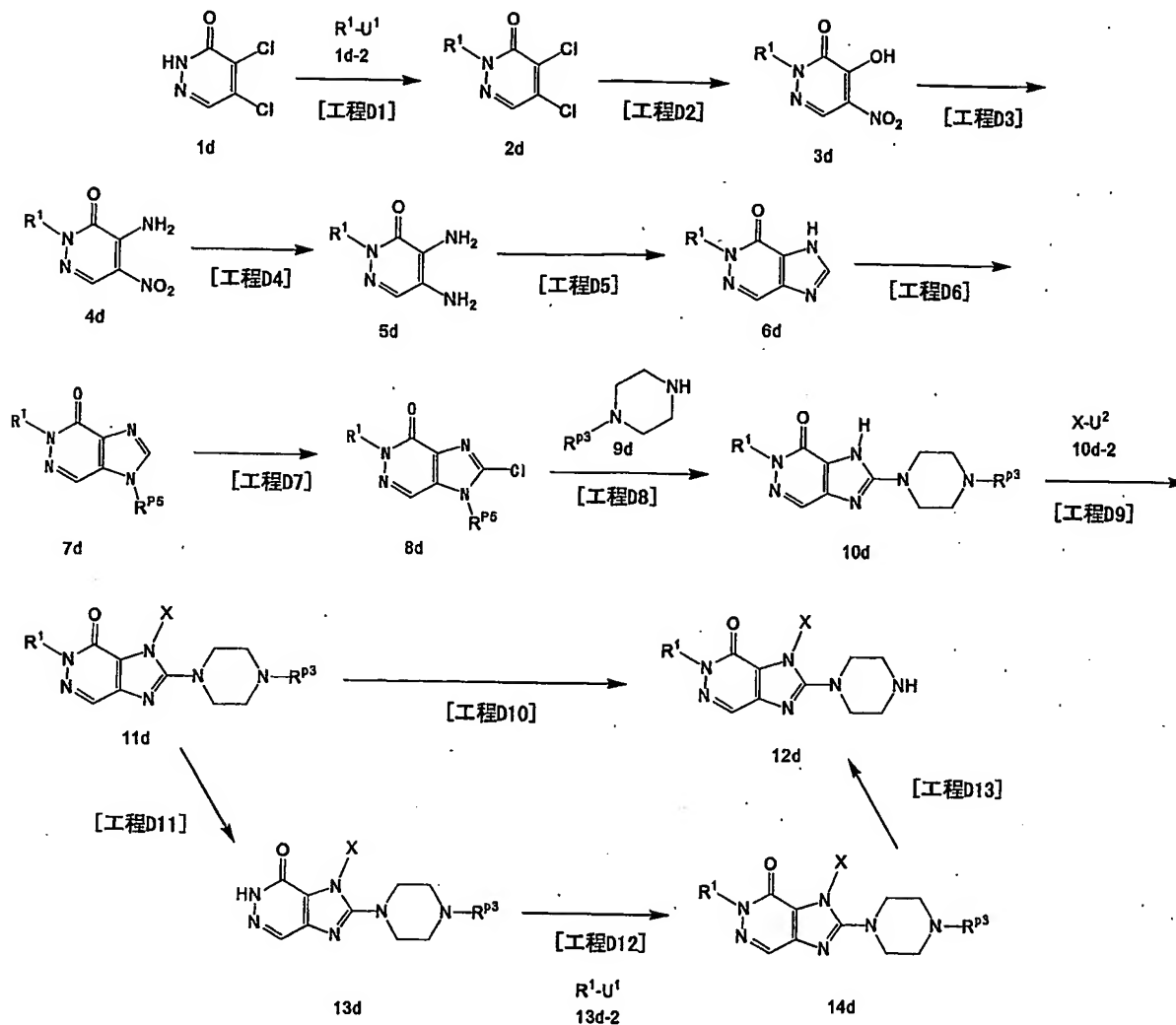
化合物(23c)を加水分解することにより、化合物(24c)を得る工程で

ある。

加水分解反応の条件としては、特に制限されるものではないが、エタノールと水の混合溶媒中、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸などの酸の存在下、50℃から100℃の温度で反応を行い、化合物(24c)を得ることができる。

- 5    こうした反応条件が $-R^{P3}$ の脱保護を伴う場合、 $-NH-$ を保護反応により再保護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 $R^{P3}$ が *t*-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在
- 10   下、0℃から80℃の温度で、二炭酸-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

製造方法D



## [工程D 1]

化合物(1d)と化合物(1d-2)を反応させることにより、化合物(2d)を得る工程である。

- 5 化合物(1d-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド、2-ブロモアセトフェノン、クロロメチルベンジルエーテル、ブロモアセトニトリル等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。化合物(1d-2)は1~1.5当量用いることが好ましい。
- 10

反応溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、ジクロ

ロメタンなどを用いることができる。反応は、塩基存在下でも塩基非存在下でも行うこともできるが、塩基存在下で反応を行う場合、塩基としては、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデセン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム等を用いることができる。この場合、塩

5 基を1～1.5当量用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程D2]

化合物(2d)に亜硝酸塩を作用させることにより、化合物(3d)を得る工程である。

10 反応溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等の溶媒と水との混合溶媒を用いることができる。亜硝酸塩として亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等を用いることができる。亜硝酸塩は3～5当量用いることが好ましい。反応温度は20℃から120℃で反応を行うことができる。

15 [工程D3]

化合物(3d)とアンモニアを反応させることにより、化合物(4d)を得る工程である。アンモニアは10～20当量用いることが好ましい。

反応条件としては、メタノール、エタノール、1, 4-ジオキサン等の溶媒中、20℃から200℃の温度で、反応を行うことができる。

20 [工程D4]

化合物(4d)を水素雰囲気下あるいは2～3当量のヒドラジン存在下、金属触媒を用いて、接触還元を行うことにより、化合物(5d)を得る工程である。

反応溶媒としては、メタノール、エタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、水、また

25 たはこれらの混合溶媒を用いることができる。金属触媒としては、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を用いることができる。金属触媒は質量比で0.



5～10%の量を用いることが好ましい。反応温度は0℃から150℃の温度で反応を行うことができる。

[工程D5]

化合物(5d)にオルトギ酸エステルを反応させることにより、化合物(6d)を得る工程である。

反応は、無水酢酸等のカルボン酸無水物の存在下で行う。オルトギ酸エステルとしては、オルトギ酸メチル、オルトギ酸エチルなどを用いることができる。オルトギ酸エステルは質量比で1～20倍の量、カルボン酸無水物は3～10当量用いることが好ましい。反応温度は20℃から200℃で行うことができる

10 [工程D6]

化合物(6d)の1位のNH基を保護し、化合物(7d)を得る工程である。

保護剤としてはN,N-ジメチルスルファモイルクロライド、塩化トリチル、二炭酸ジ-t-ブチル、ベンジルブロマイド等を用いることができる。保護剤は1～1.5当量用いることが好ましい。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等を用いることができる。塩基としては、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。塩基は通常1.2当量用いることが好ましいが、保護剤が二炭酸ジ-t-ブチルの場合  
15 0.005～0.1当量の4-ジメチルアミノピリジンを用いることが好ましい。  
20 反応温度は20℃から200℃で反応を行うことができる。

[工程D7]

化合物(7d)のクロル化により、化合物(8d)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。

25 化合物(7d)を-100℃から20℃の温度で塩基を反応させ、次いでクロル化試薬を作用させ、化合物(8d)を得ることができる。またクロル化試薬の存

在下で塩基を反応させ、化合物(8 d)を得ることができる。反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等を用いることができる。塩基としては *n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、マグネシウムジイソプロピルアミド等を用いることができる。

5 塩基は1~1.5当量用いることが好ましい。クロル化試薬としては、ヘキサクロロエタン、N-クロロコハク酸イミド等を用いることができる。クロル化試薬は1~3当量用いることが好ましい。

#### [工程D 8]

10 化合物(8 d)に化合物(9 d)を反応させ、化合物(10 d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 6]と同様の条件で反応を行うことができる。

#### [工程D 9]

化合物(10 d)と化合物(10 d-2)を置換反応させることにより、化合物(11 d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 4]と同様の条件で反応を行うことができる。

15

#### [工程D 10]

化合物(11 d)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(12 d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 13]と同様の条件で反応を行うことができる。

#### [工程D 11]

20 化合物(11 d)の5位置換の脱アルキル化反応により、化合物(13 d)を得る工程である。脱アルキル化反応の反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、以下のように行うことができる。

R<sup>1</sup>がベンジルオキシメチルの場合、化合物(11 d)のジクロロメタン等の溶液中、-100℃から20℃の温度で、3~10当量の三臭化ほう素または三塩化ほう素等を反応させて、化合物(13 d)を得ることができる。

25

こうした反応条件がR<sup>p3</sup>の脱保護を伴う場合、-NH-を保護反応により再保

護する。特に制限されるものではないが、例えば、具体例として、 $R^{P3}$ が *t*-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、*N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、

5 0℃から80℃の温度で、二炭酸ジ-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

#### [工程D12]

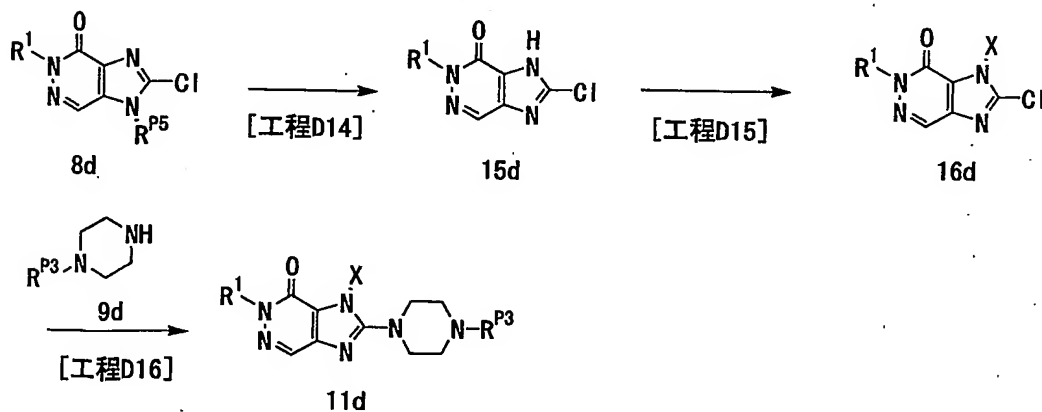
化合物(13d)と化合物(13d-2)を反応させることにより、化合物(14d)を得る工程である。製造方法Dの[工程D1]と同様の条件で反応を行うこ

10 とができる。

#### [工程D13]

化合物(14d)の $R^{P3}$ を脱保護して、化合物(12d)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

化合物(11d)製造の別法である。



#### [工程D14]

化合物(8d)を脱保護して、化合物(15d)を得る工程である。

脱保護の方法は保護基に合わせて一般的に用いられている条件にて反応を行うことができる。例えば *t*-ブトキシカルボニル基の場合は、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、水あるいはこれらの

20 混合溶媒中、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニアなどの塩基を、0℃

から100℃で作用させて脱保護することができる。なお前工程のクロル化の反応の後処理でこれらの溶媒、塩基を加えることによって化合物(8d)を単離することなく脱保護することもできる。

[工程D15]

- 5 化合物(15d)にXを導入して化合物(16d)を得る工程である。

反応条件としては、製造方法Aの[工程A4]と同様にX-U<sup>2</sup>を反応させることができる。

またアルコール(X-OH)を光延反応によって導入することもできる。すなわち、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルコール(X-OH)とアゾジカルボン酸ジアルキルエステル、トリフェニルホスフィンを-70度から50度で反応させることにより化合物(16d)を得ることができる。

[工程D16]

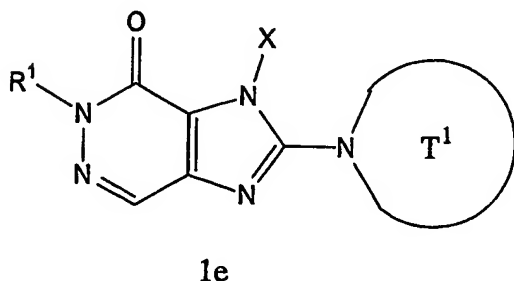
化合物(16d)と化合物(9d)を反応させて、化合物(11d)を得る工程である。

- 15 製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で行うことができる。

製造方法E

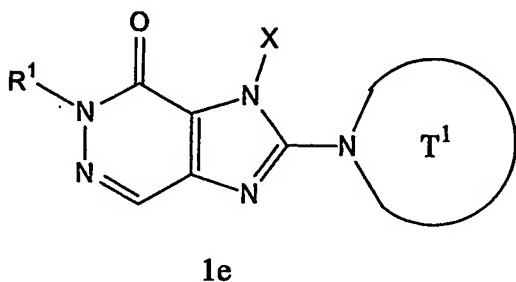
上記製造方法Cの[工程C5]または[工程C15]において、化合物(6c)のかわりに、H-T<sup>1\*</sup>で表わされる化合物(8b)を、[工程C5]と同様の条件下で反応させ、さらに上記[工程C6]～[工程C21]を適宜用いることに

- 20 より、式



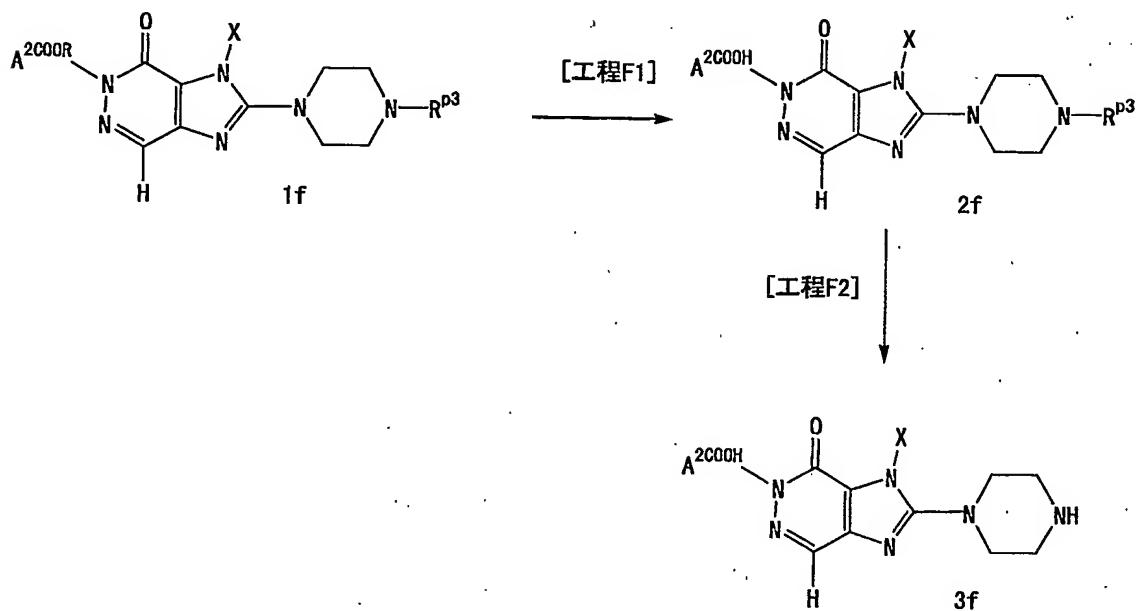
で表わされる化合物(1e)を得ることができる。

上記製造方法Dの〔工程D8〕において、化合物(9d)のかわりに、H-T<sup>1a</sup>で表わされる化合物(8b)を、〔工程D8〕と同様の条件下で反応させ、さらに上記〔工程D9〕～〔工程D13〕を適宜用いることにより、式



5 で表わされる化合物(1e)を得ることができる。

#### 製造方法F



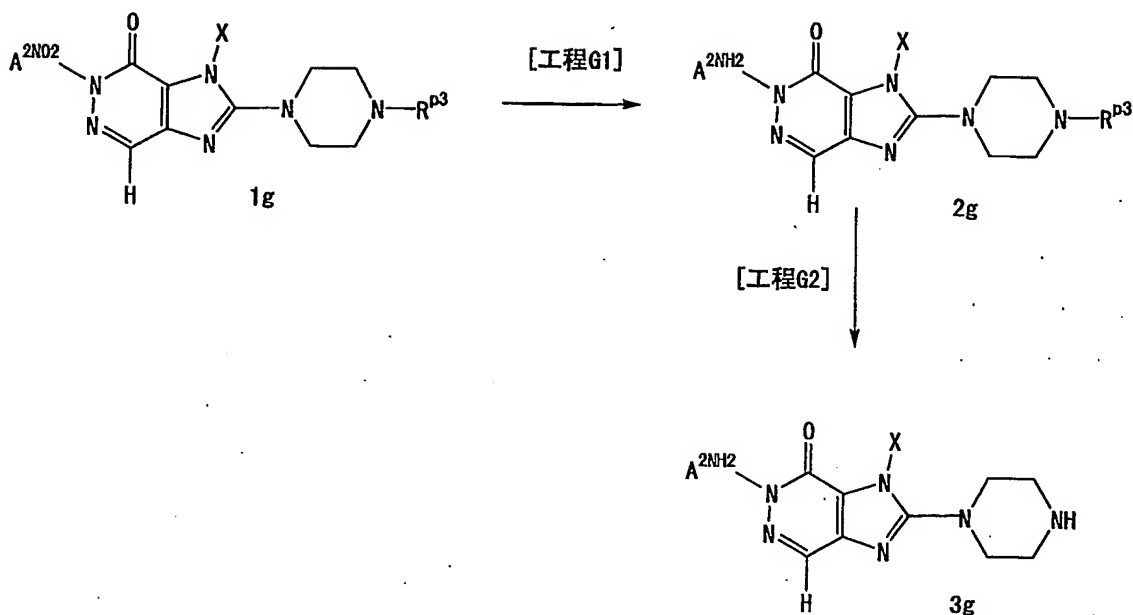
#### 〔工程F1〕

化合物(1f)のエステル基を加水分解して、化合物(2f)を得る工程である。製造方法Cの〔工程C16〕と同様の条件で反応を行うことができる。

#### 〔工程F2〕

化合物(2f)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(3f)を得る工程である。製造方法Aの〔工程A13〕と同様の条件で反応を行うことができる。

#### 製造方法G



### [工程G 1]

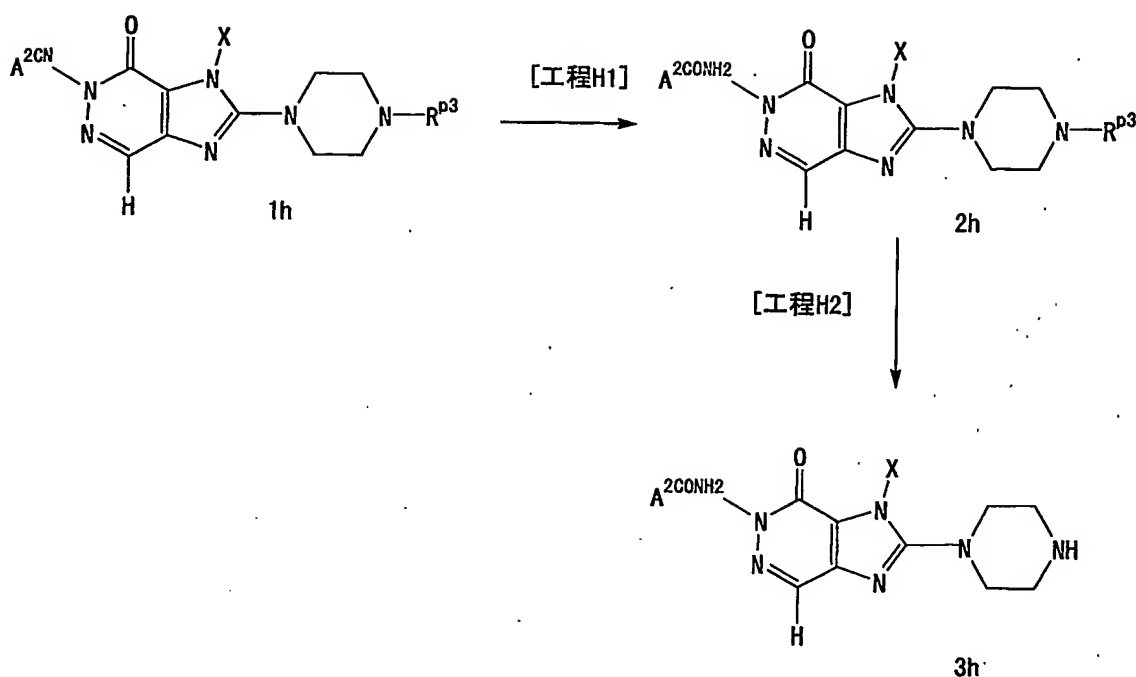
化合物（1 g）のニトロ基を還元して、化合物（2 g）を得る工程である。

- 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水等、あるいはこれらの混合溶媒を用いることができる。還元剤としては、鉄、錫、亜鉛等を用いることができる。触媒としては塩酸、または塩化アンモニウム等のアンモニウム塩を用いることができる。反応温度は20℃から120℃で反応を行うことができる。

### [工程G 2]

- 10 化合物（2 g）のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物（3 g）を得る工程である。製造方法Aの[工程A 1 3]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法H



#### [工程H1]

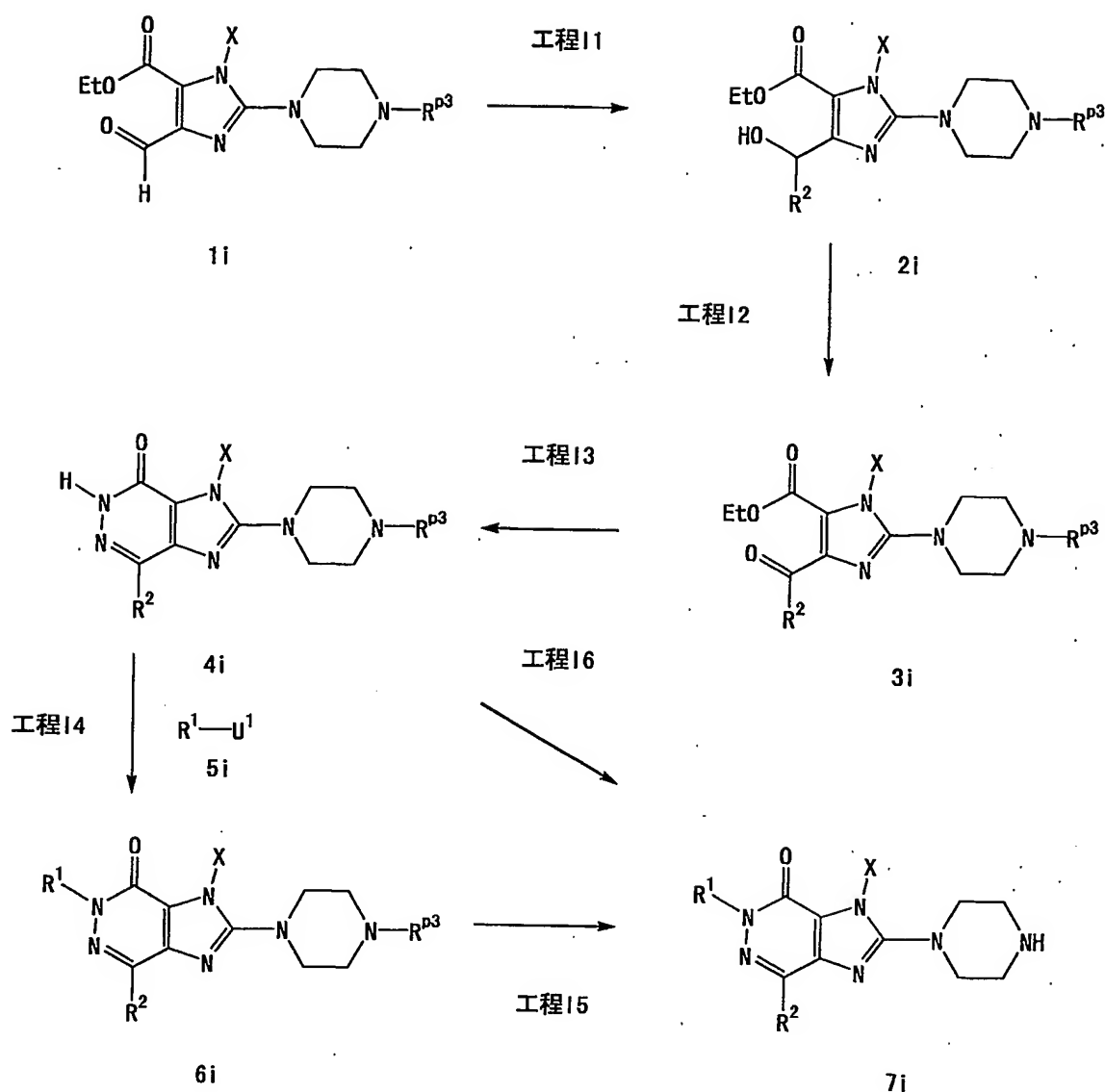
化合物（1h）のニトリル基を加水分解して、化合物（2h）を得る工程である。

- 5 反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。  
 化合物（1h）を $-20^{\circ}\text{C}$ から $50^{\circ}\text{C}$ の温度で塩基の存在下、過酸化水素を反応させ、化合物（2h）を得ることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水あるいはこれらの混合溶媒等を用いることができる。塩基としては、アンモニアまたはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用
- 10 いることができる。

#### [工程H2]

化合物（2h）の $\text{R}^{\text{p}3}$ を脱保護して、化合物（3h）を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法I



### [工程 I 1]

化合物 (1 i) にアルキル金属剤またはアリール金属剤を反応させ化合物 (2 i) を得る工程である。

- 5 反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えば以下のように行う。
- 化合物 (1 i) に  $-100^{\circ}\text{C}$  から  $100^{\circ}\text{C}$  の温度で、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、アルキルリチウム、アリールリチウム、アルキルグリニヤール、アリールグリニヤール等を反応させることができる。または、 $0^{\circ}\text{C}$  から  $50^{\circ}\text{C}$  の温度で、N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン等の溶媒中、アリール亜鉛、アリール亜鉛を反応させることができる。
- 10



## [工程 I 2]

化合物 (2 i) を酸化して化合物 (3 i) を得る工程である。

酸化剤としては、一般的にアルコールの酸化に用いられている試薬を用いることができる。具体的には例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、20℃  
5 から100℃までの温度で、二酸化マンガンをを用いることができる。または、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、20℃から100℃までの温度で、三酸化硫黄ピリジンを用いることもできる。または、ジクロロメタン、クロロホルム等の溶媒中、-50℃から50℃の温度で、デスーマーチン パーヨーディナン (De  
s s - M a r t i n p e r i o d i n a n e) を用いることができる。

## 10 [工程 I 3]

化合物 (3 i) にヒドラジンを反応させ、化合物 (4 i) を得る工程である。  
製造方法Cの [工程 C 1 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程 I 4]

化合物 (4 i) と化合物 (5 i) を置換反応させることにより、化合物 (6 i)  
15 を得る工程である。製造方法 [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

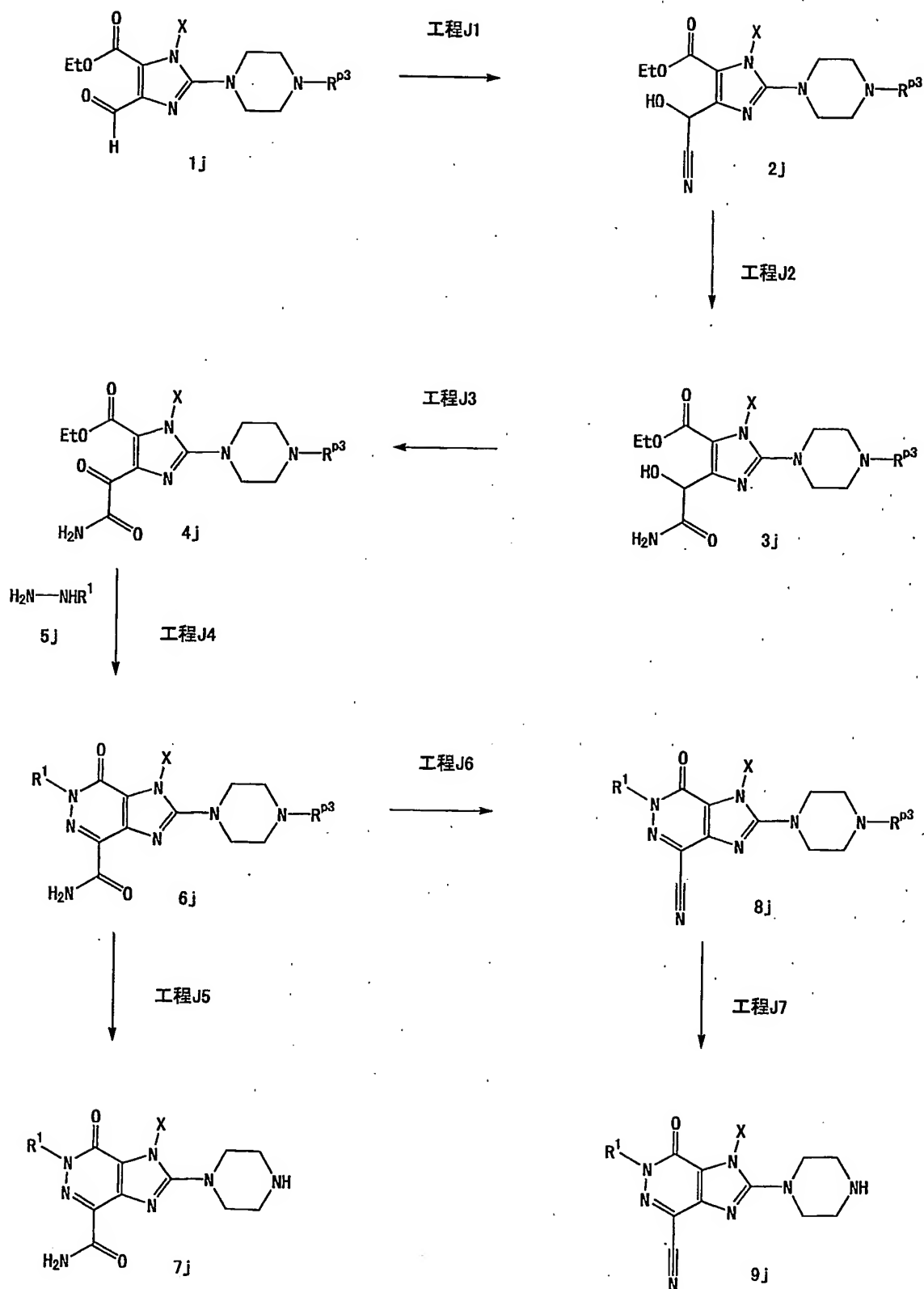
## [工程 I 5]

化合物 (6 i) の  $R^{P3}$  を脱保護して、化合物 (7 i) を得る工程である。製造方法Aの [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

## 20 [工程 I 6]

式中の化合物 (7 i) の  $R^1$  が H の場合、化合物 (4 i) の  $R^{P3}$  を脱保護して、化合物 (7 i) を得る工程である。製造方法Aの [工程 A 1 3] と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法 J



## [工程 J 1]

触媒の存在下、化合物 (1 j) にシアノ化剤を反応させ、化合物 (2 j) を得

る工程である。

- シアノ化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。触媒としては酢酸等を用いることができる。溶媒としては、例えばアセトニトリル等を用いることができる。反応温度は0℃から100℃で反応を行うことができる。

〔工程 J 2〕

化合物 (2 j) のニトリル基を加水分解して、化合物 (3 j) を得る工程である。製造方法 H の〔工程 H 1〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程 J 3〕

- 10 化合物 (3 j) の水酸基を酸化して、化合物 (4 j) を得る工程である。製造方法 I の〔工程 I 2〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程 J 4〕

化合物 (4 j) に化合物 (5 j) を反応させ、化合物 (6 j) を得る工程である。製造方法 C の〔工程 C 1 1〕と同様の条件で反応を行うことができる。

- 15 〔工程 J 5〕

化合物 (6 j) の  $R^{P3}$  を脱保護して、化合物 (7 j) を得る工程である。製造方法 A の〔工程 A 1 3〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程 J 6〕

- 20 化合物 (6 j) のカルバモイル基を塩基の存在下、脱水して、化合物 (8 j) を得る工程である。

脱水剤として、例えばオキシ塩化リンを用いることができる。塩基としてはトリエチルアミン等のアルキルアミンを用いることができる。溶媒としてはジクロロメタン、クロロホルム等を用いることができる。または無溶媒で反応を行うことができる。反応温度は、0℃から100℃で反応を行うことができる。

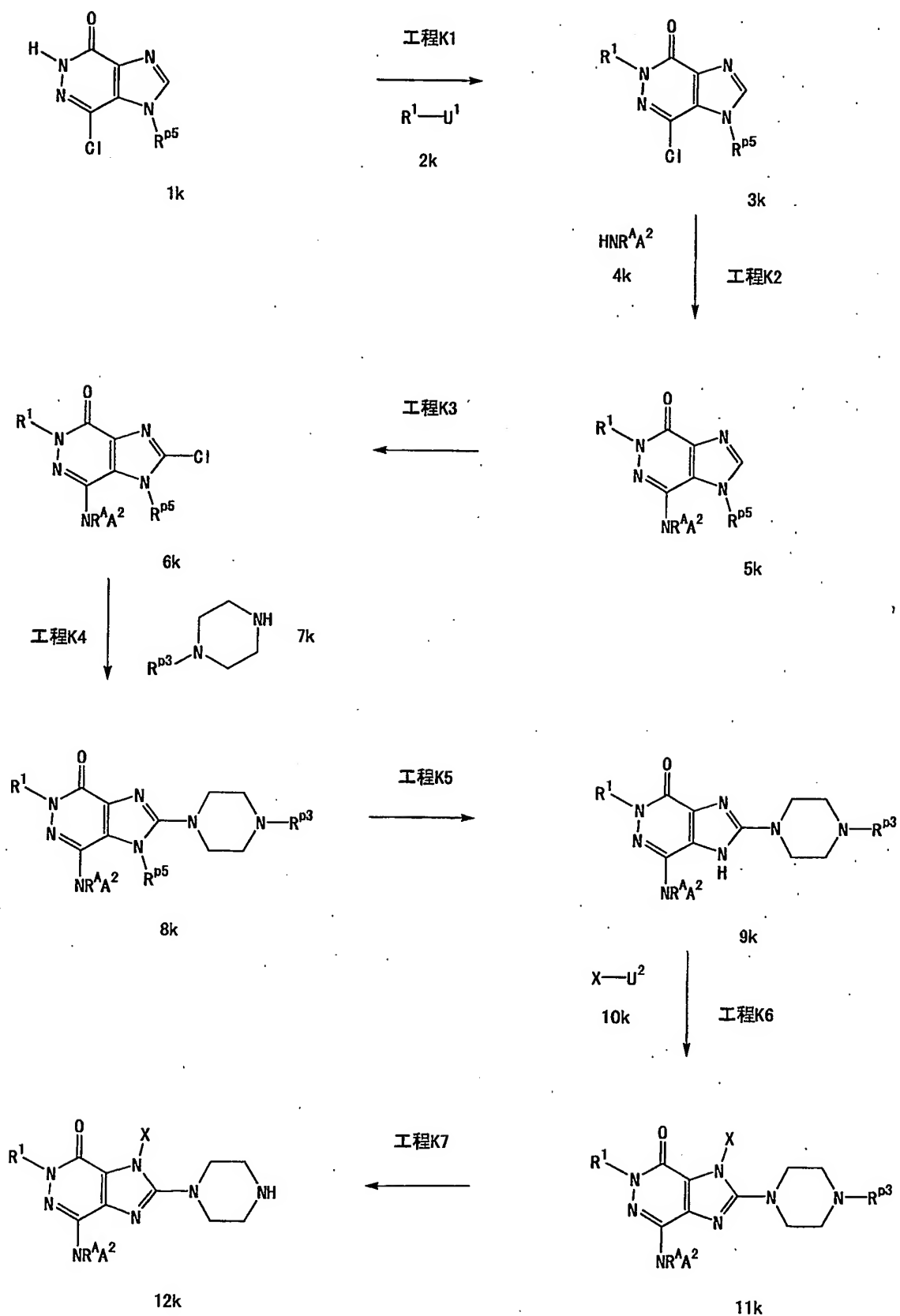
- 25 〔工程 J 7〕

化合物 (8 j) の  $R^{P3}$  を脱保護して、化合物 (9 j) を得る工程である。製造

方法Aの〔工程A 1 3〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法K

93



[工程K 1]

化合物(1k)と化合物(2k)を置換反応させることにより、化合物(3k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A2]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程K2]

- 5 化合物(3k)と化合物(4k)を置換反応させることにより、化合物(5k)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、メタノール、エタノール、1-メチル-2-ピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、または無溶媒で、(3k)および(4k)を混合し、  
10 0℃から200℃の温度で反応を行い、化合物(5k)を得ることができる。

[工程K3]

化合物(5k)のクロル化により、化合物(6k)を得る工程である。製造方法Dの[工程D7]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程K4]

- 15 化合物(6k)に化合物(7k)を反応させ、化合物(8k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程K5]

化合物(8k)のR<sup>p5</sup>を脱保護して、化合物(9k)を得る工程である。

- 20 R<sup>p5</sup>の脱保護反応の条件としては、NH基保護基の脱離反応として、一般的に用いられている条件で行うことができる。

例えば、R<sup>p5</sup>がベンジル基の場合、液化アンモニア中で、-78℃から-30℃の反応温度で、リチウム、ナトリウム等の金属を用いて反応を行うことができる。

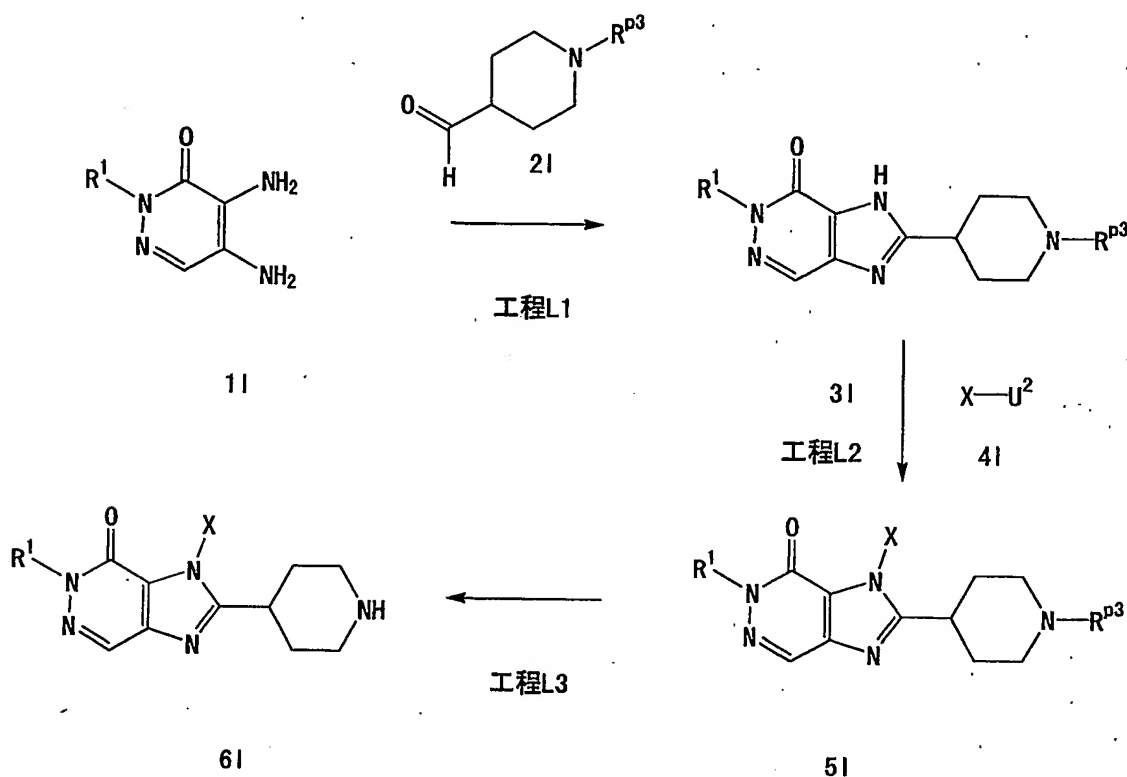
[工程K6]

- 25 化合物(9k)と化合物(10k)を置換反応させ、化合物(11k)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程K 7]

化合物(11k)の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物(12k)を得る工程である。  
製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

## 製造方法L



## [工程L 1]

化合物(11)と化合物(21)を酸化剤の存在下で反応させ、化合物(31)を得る工程である。

酸化剤としては、塩化鉄(III)等の塩を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度は20℃から100℃で反応を行うことができる。

こうした反応条件が $N-R^{p3}$ の脱保護を伴う場合、アミノ基を保護反応により再保護する。特に制限される物ではないが、例えば、具体例として、 $R^{p3}$ が $t$ -ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、 $N,N$ -ジメチルホルアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノ

15

ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃の温度で、二炭酸ジ-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる。

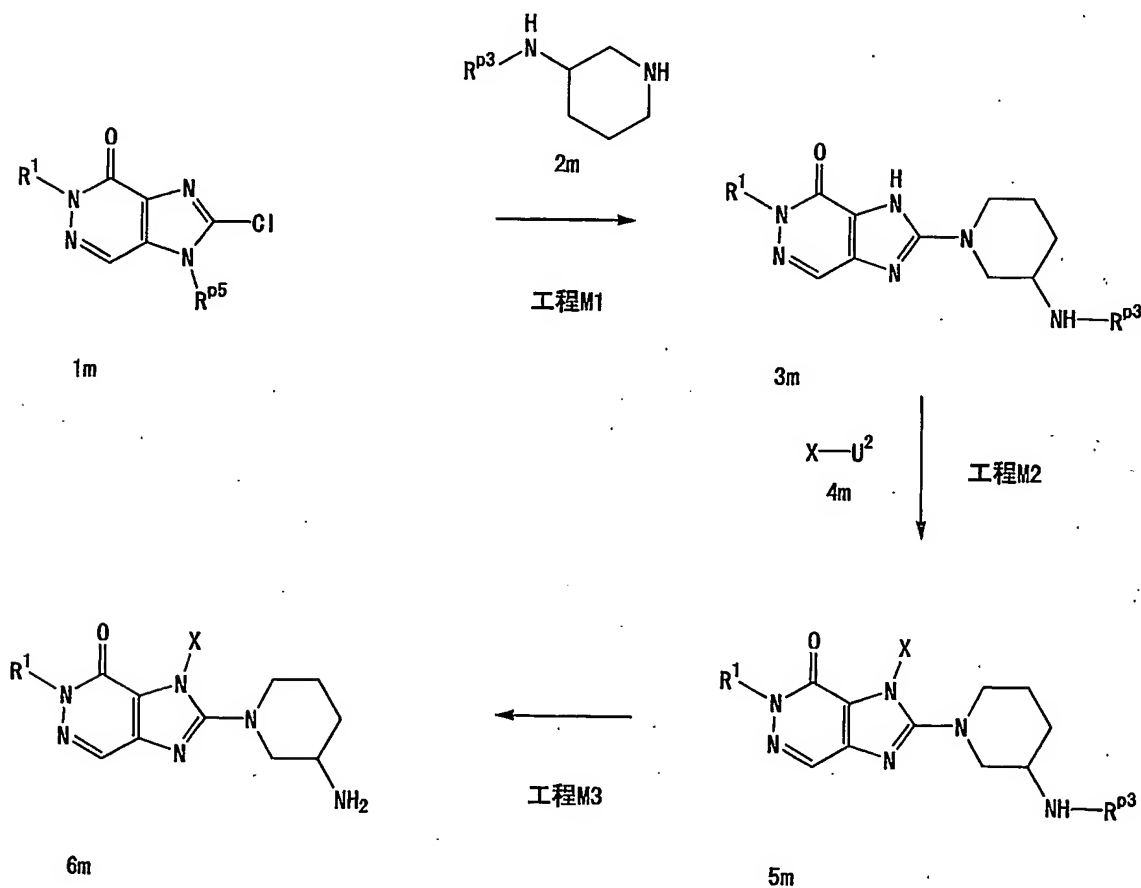
[工程L2]

- 5 化合物(31)と化合物(41)を反応させ、化合物(51)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程L3]

化合物(51)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(61)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

10 製造方法M



[工程M1]

化合物(1m)に化合物(2m)を反応させ、化合物(3m)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で行うことができる。



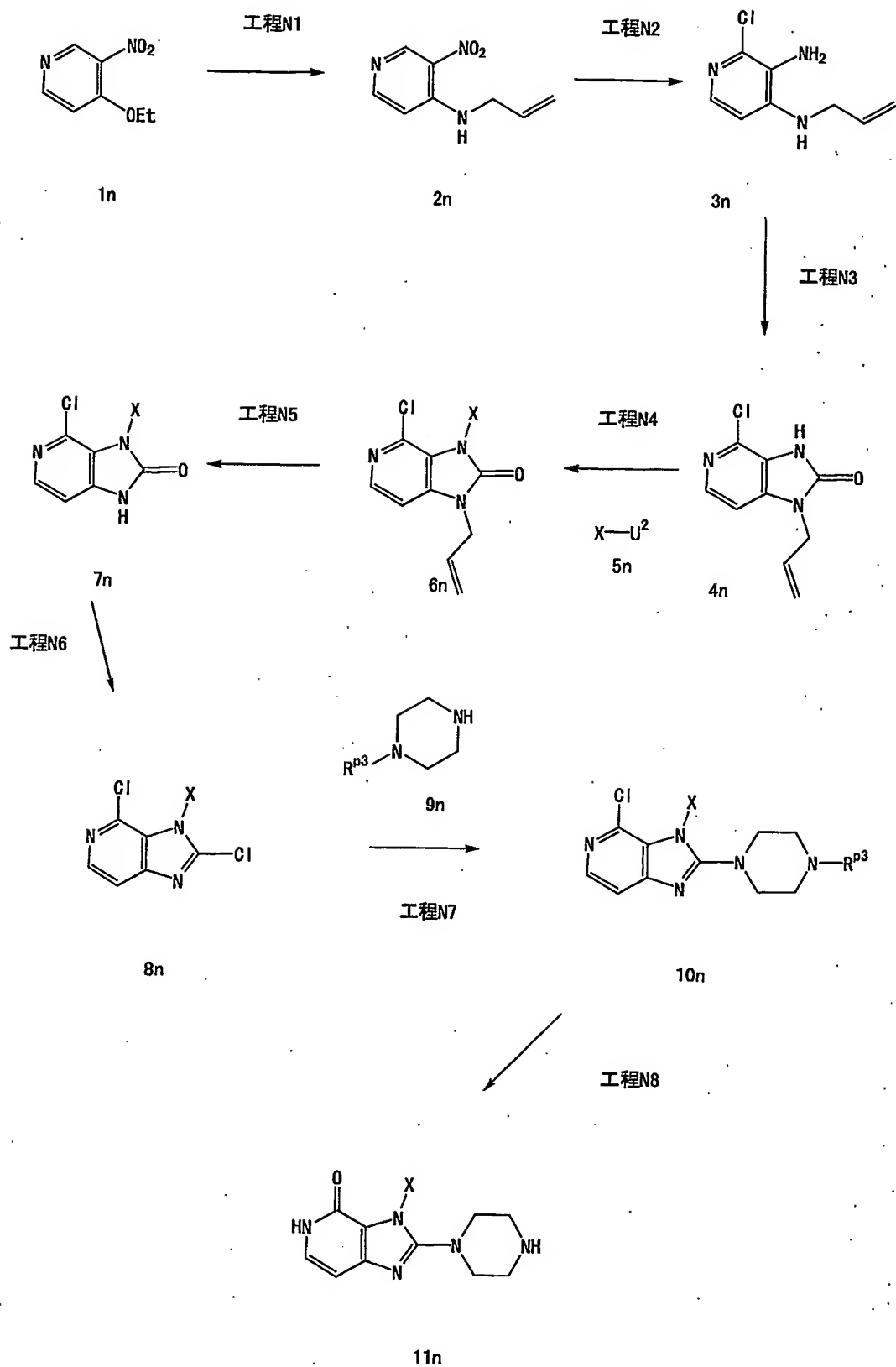
## [工程M2]

化合物(3m)と化合物(4m)を反応させ、化合物(5m)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程M3]

- 5 化合物(5m)のR<sup>P3</sup>を脱保護して、化合物(6m)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法N



## [工程N1]

化合物(1n)にアリルアミンを反応させ、化合物(2n)を得る工程である。

反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。

[工程N2]

- 化合物(2n)をクロル化しながら、還元することにより、化合物(3n)を得る工程である。

還元剤としては、塩化錫等の錫塩を用いることができる。溶媒としては濃塩酸を用いることができる。反応温度は20℃から150℃で反応を行うことができる。

[工程N3]

- 10 化合物(3n)に炭酸N,N'-ジスクシンイミジルを反応させることにより、化合物(4n)を得る工程である。

反応はアセトニトリル、テトラヒドロフラン等の溶媒を用いることができる。反応温度としては、20℃から100℃で行うことができる。

[工程N4]

- 15 化合物(4n)と化合物(5n)を反応させ、化合物(6n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A4]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程N5]

化合物(6n)のアリル基を脱離させて化合物(7n)を得る工程である。

- 20 反応条件としては、特に制限されるものではないが、例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、水等の溶媒中、20℃から100℃で、オスミウム酸および過ヨウ素酸ナトリウムを作用させ、化合物(7n)を得ることができる。

[工程N6]

化合物(7n)をクロル化して、化合物(8n)を得る工程である。

- 25 反応条件としては、特に制限されるものではないが、クロル化に一般的に用いられている反応条件で行うことができる。例えば、オキシ塩化リン等の溶媒中、

五塩化リンの試薬を、0℃から150℃の温度で作用させて、化合物(8n)を得ることができる。

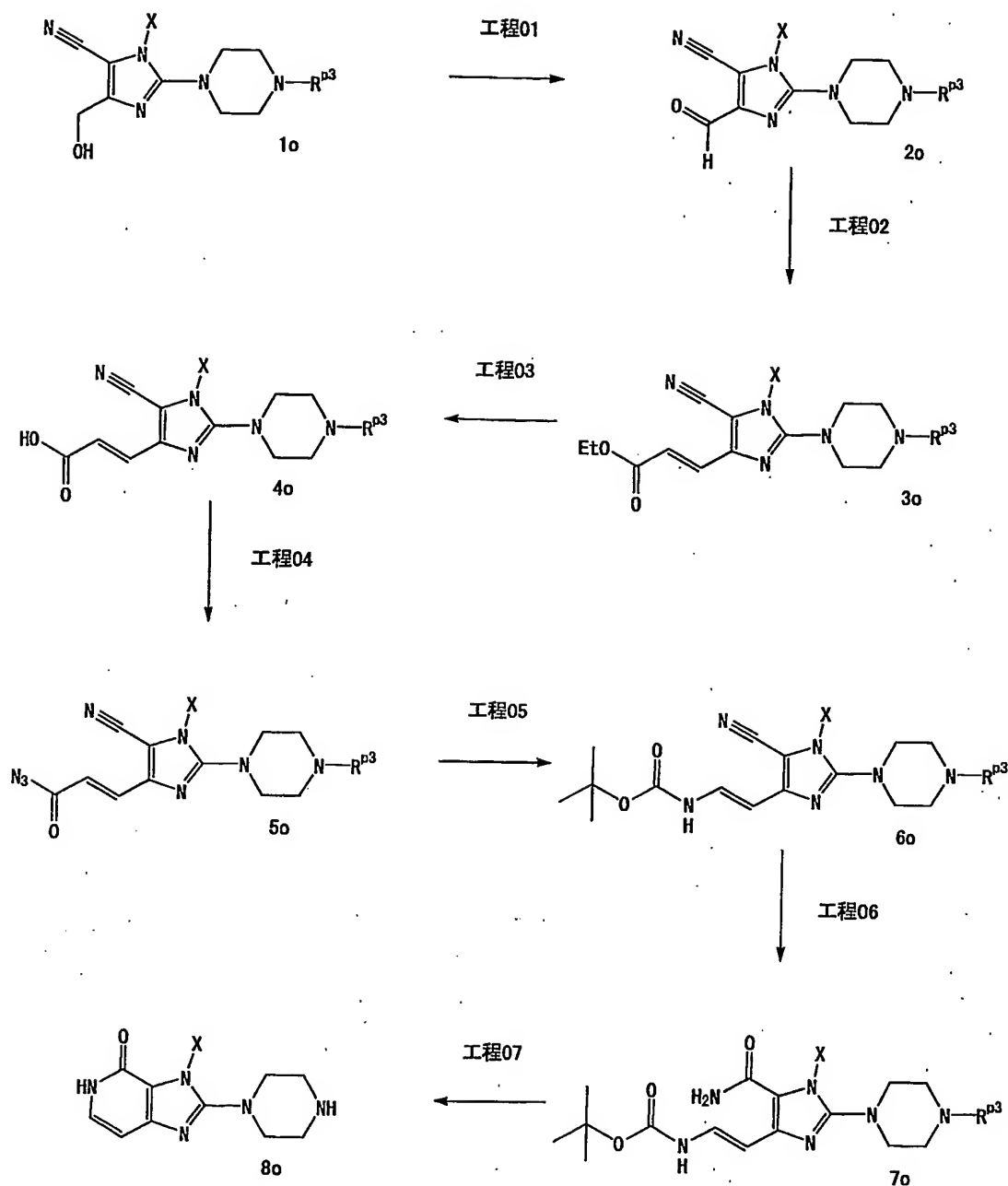
[工程N7]

- 化合物(8n)に化合物(9n)を反応させることにより、化合物(10n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A6]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程N8]

化合物(10n)のR<sup>p3</sup>を脱保護して、化合物(11n)を得る工程である。製造方法Aの[工程A13]と同様の条件で反応を行うことができる。

10 製造方法O



### [工程01]

化合物(1o)の水酸基を酸化して、化合物(2o)を得る工程である。製造方法Iの[工程I2]と同様の条件で反応を行うことができる。

### 5 [工程02]

化合物(2o)とジエチルホスホノ酢酸エチルを塩基の存在下で反応させ、化合物(3o)を得る工程である。

塩基としては、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド等を用いる

ことができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、N，N－ジホルムアミド等を用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

[工程O3]

- 5 化合物(3o)のエステルを加水分解して、化合物(4o)を得る工程である。製造方法Cの[工程C16]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程O4]

化合物(4o)に塩基の存在下、ジフェニルホスホン酸アジドを反応させ、化合物(5o)を得る工程である。

- 10 反応溶媒としては、トルエン、t－ブタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等を用いることができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンを用いることができる。反応温度としては、－50℃から50℃で反応を行うことができる。

[工程O5]

- 15 化合物(5o)を転位させ、化合物(6o)を得る工程である。

反応条件としては、t－ブタノール中で50℃から100℃で行うことができる。

[工程O6]

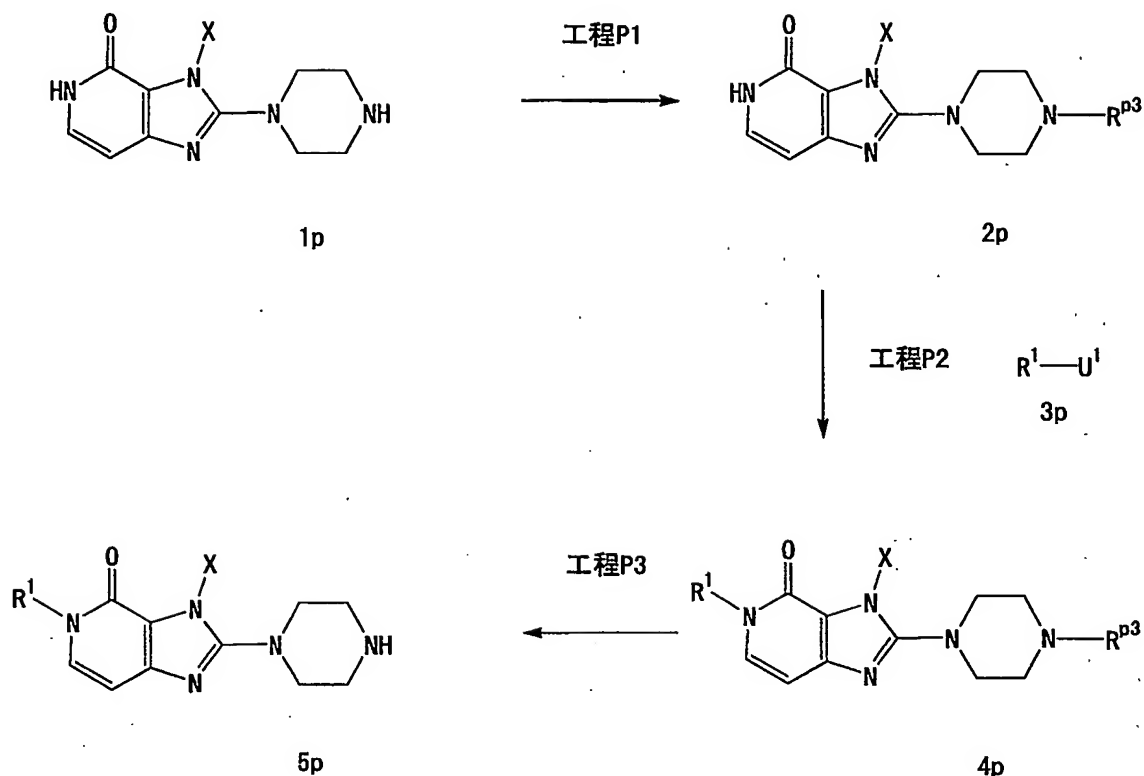
- 20 化合物(6o)のニトリル基を加水分解して、化合物(7o)を得る工程である。製造方法Hの[工程H1]と同様の条件で反応を行うことができる。

[工程O7]

化合物(7o)に酸を作用させ、化合物(8o)を得る工程である。

- 25 酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等を用いることができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、1，4－ジオキサン、水またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。反応温度としては、0℃から50℃で反応を行うことができる。

## 製造方法 P



## [工程 P 1]

化合物 (1 p) を保護して、化合物 (2 p) を得る工程である。

- 5 NH基保護試薬としては、一般的にNH基保護基導入に用いられている試薬を用いることができるが、例えば、具体例として、 $R^{p3}$ が *t*-ブトキシカルボニル基を示す場合、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルミアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中、ピリジン、4-アミノピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、0℃から80℃
- 10 の温度で、二炭酸ジ-*t*-ブチル等の試薬を用いて反応を行うことができる

## [工程 P 2]

化合物 (2 p) と化合物 (3 p) を反応させ、化合物 (4 p) を得る工程である。製造方法Aの [工程 A 2] と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程 P 3]

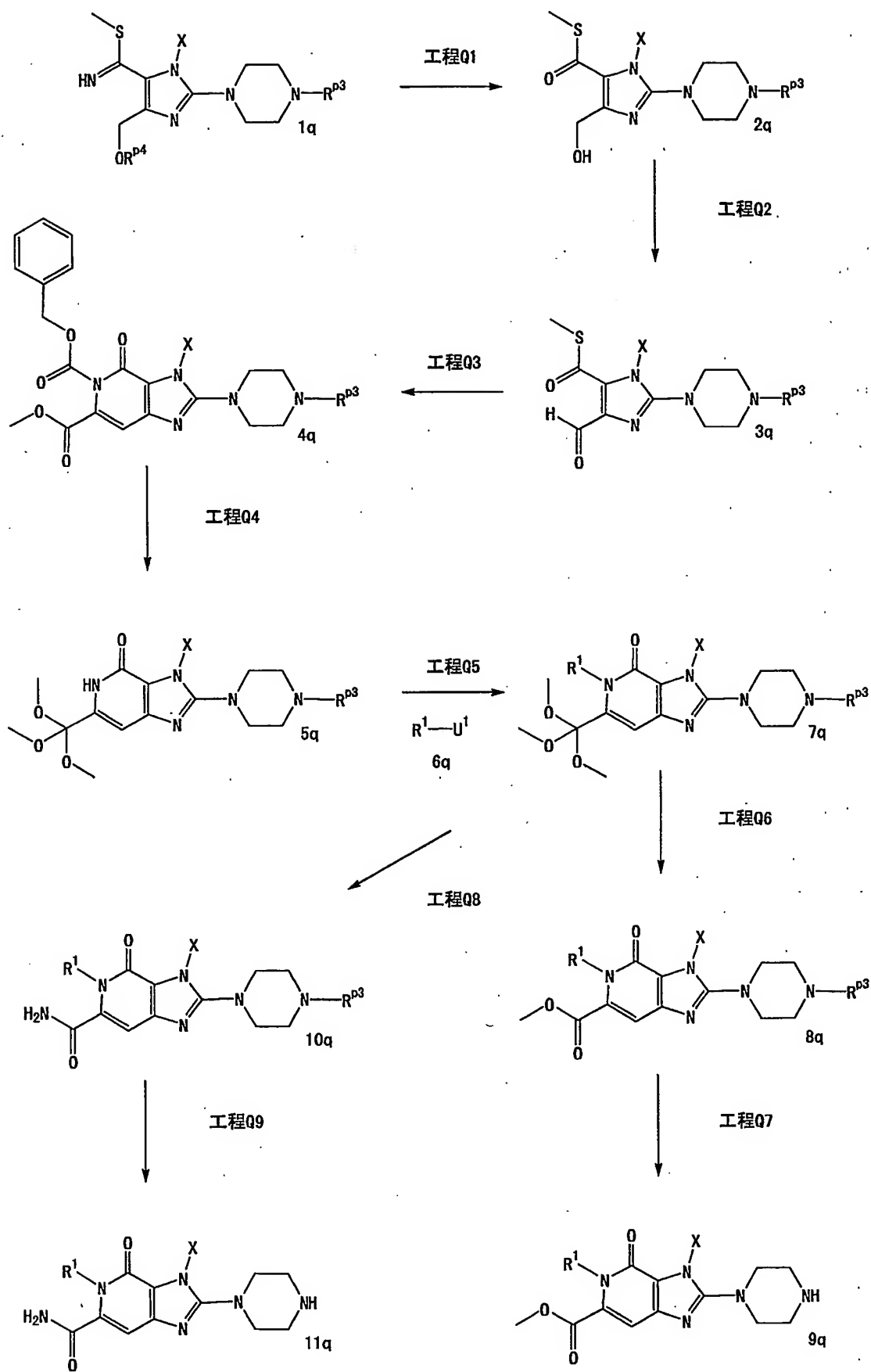
- 15 化合物 (4 p) の  $R^{p3}$  を脱保護して、化合物 (5 p) を得る工程である。製造

方法Aの〔工程A 1 3〕と同様の条件で反応を行うことができる。

製造方法Q



105



## [工程Q 1]

化合物(1 q)を加水分解して、(2 q)を得る工程である。

反応溶媒として、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール等を用いることができる。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸を用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

5

## [工程Q 2]

化合物(2 q)の水酸基を酸化して、化合物(3 q)を得る工程である。製造方法Iの[工程I 2]と同様の条件で反応を行うことができる。

## [工程Q 3]

10 化合物(3 q)に塩基の存在下、ベンジルオキシカルボニルアミノー(ジメトキシホスホリル)一酢酸、メチルエステルを反応させ、化合物(4 q)を得る工程である。

塩基としては、水素化ナトリウム、t-ブトキシカリウム、8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等を用いることができる。溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドを用いることができる。反応温度としては、0℃から100℃で反応を行うことができる。

15

## [工程Q 4]

化合物(4 q)にナトリウムメトキシドを反応させ、化合物(5 q)を得る工程である。

20 溶液としてはメタノールを用いることができる。反応温度としては、0℃から80℃で反応を行うことができる。

## [工程Q 5]

化合物(5 q)と化合物(6 q)を反応させ、化合物(7 q)を得る工程である。製造方法Aの[工程A 2]と同様の条件で反応を行うことができる。

25 [工程Q 6]

化合物(7 q)に酸を作用させ、化合物(8 q)を得る工程である。製造方法

Oの〔工程O7〕と同様の条件で反応を行うことができる。

〔工程Q7〕

化合物(8q)の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物(9q)を得る工程である。製造方法Aの〔工程A13〕と同様の条件で反応を行うことができる。

5 〔工程Q8〕

化合物(7q)をアンモニアと反応させ、化合物(10q)を得る工程である。

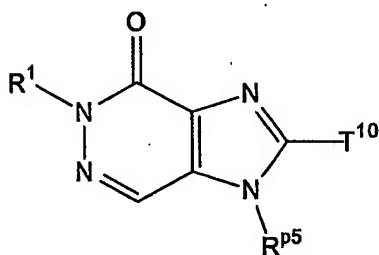
反応溶液としては、メタノール、エタノール、水等を用いることができる。反応温度としては、20℃から150℃で反応を行うことができる。

〔工程Q9〕

- 10 化合物(10q)の $R^{p3}$ を脱保護して、化合物(11q)を得る工程である。  
製造方法Aの〔工程A13〕と同様の条件で反応を行うことができる。

下記の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、本発明に係る化合物(I)の合成中間体として、極めて有用である。

下記一般式



15

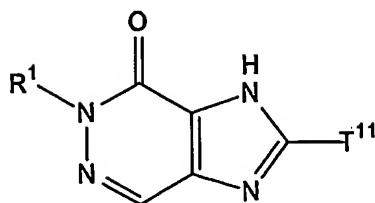
〔式中、 $R^1$ は、前記〔1〕中の定義と同意義である；

$R^{p5}$ は、*t*-ブトキシカルボニルオキシ基、トリチル基または式 $-SO_2NH_2$ を意味する；

$T^{10}$ は、ハロゲン原子または水素原子を意味する。〕で表される化合物もしくは

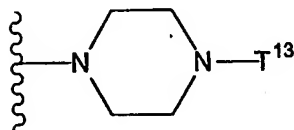
- 20 その塩またはそれらの水和物。

下記一般式



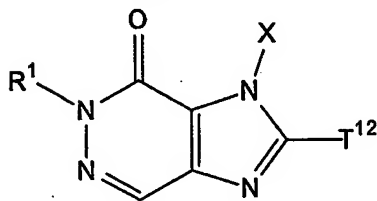
〔式中、R¹は、前記〔1〕中の定義と同意義である；

T¹¹は、ハロゲン原子または式



- 5 で表わされる基を意味する。T¹³は、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

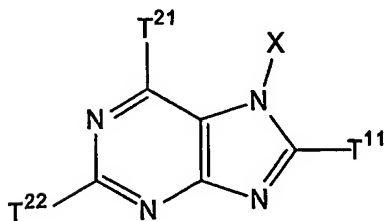
下記一般式



- 10 〔式中、R¹およびXは、前記〔1〕中の定義と同意義である。

T¹²は、ハロゲン原子を意味する。〕で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

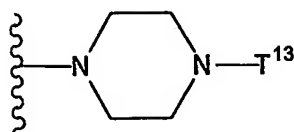
下記一般式



- 15 〔式中、Xは、前記〔1〕中の定義と同意義である。ただしXがベンジル基である場合は除く；

T²¹およびT²²はそれぞれ独立してハロゲン原子を意味する；

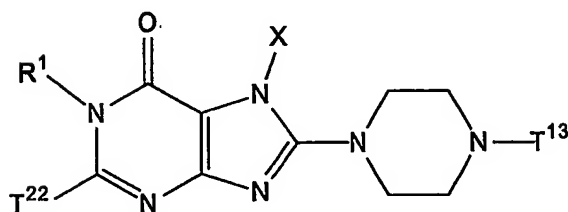
T<sup>11</sup>は、ハロゲン原子または式



で表わされる基を意味する。T<sup>13</sup>は、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。]

5 またはそれらの水和物。

下記一般式



〔式中、XおよびR<sup>1</sup>は、それぞれ前記〔1〕中の定義と同意義である；

T<sup>22</sup>は、ハロゲン原子を意味する；

10 T<sup>13</sup>は、*t*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基またはホルミル基を意味する。] で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

以上が本発明にかかる化合物（I）の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物あるいは溶媒和物を形成

15 していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物（I）がフリー

20 れらの水和物の状態に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物（I）が化合物（I）の塩または化合物（I）の水和物と

して得られる場合、前記の化合物（I）のフリー体に常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物（I）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、  
5 等）は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている  
10 る方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤な  
15 どを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、  
20 大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチ  
25 レンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシ

- エチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、
- 5    トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差
- 10    支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、
- 15    化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級
- 20
- 25

アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH 調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに

- 5 限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

- 本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、  
10 その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の  
15 具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

- 投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03－1000mg、好ましくは0.1－500mg、さらに好ましくは0.1－1000mgを1日1－数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1μg/kg  
20 －3000μg/kgであり、好ましくは約3μg/kg－1000μg/kgである。

本発明にかかる化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであつて、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。



[製造例]

製造例 1. 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 5 a) 5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン  
1.0 g、4-ジメチルアミノピリジン 16 mg、二炭酸ジ-t-ブチル 1.6 g、テトラヒドロフラン 5 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。さらに二炭酸ジ-t-ブチル 300 mg のテトラヒドロフラン 0.5 ml 溶液を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液に、t-ブチルメチルエーテル 5 ml を加え、氷冷して結晶をろ過し、標記化合物 1.63 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.72 (s, 9H) 3.93 (s, 3H) 8.38 (s, 1H) 8.54 (s, 1H)

- 15 b) 2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

0°Cで窒素の雰囲気下、5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.68 g およびヘキサクロロエタン 4.15 g のテトラヒドロフラン 300 ml 溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド 8.4 ml (1.0 モルテトラヒドロフラン溶液) を 1 時間かけて滴下し、30 分攪拌した。2N アンモニア水を加え、3 時間攪拌した後、反応液を 50 ml まで濃縮し、t-ブチルメチルエーテル 20 ml で洗浄し、濃塩酸で酸性にした。沈殿物を濾取し、水 10 ml と t-ブチルメチルエーテル 10 ml で順次洗浄し、標記化合物 1.03 g を得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 3.72 (s, 3H) 8.33 (s, 1H)

c) 3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン

窒素の雰囲気下、2-クロロ-5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン 7.72 g をテトラヒドロフラン 400 ml に懸濁させ、トリフェニルホスフィン 14.22 g および 2-ブチン-1-オール 3.85 g を加え、0℃まで冷却した。アゾジカルボン酸ジ-*t*-ブチル 12.55 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジクロロメタン 50 ml およびトリフルオロ酢酸 50 ml を加え、15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル 400 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 5 N 水溶液 200 ml で洗浄した。水層を酢酸エチル 100 ml で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、標記化合物 8.78 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

15 δ 1.82 (t, J= 2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19 (s, 1H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン 1.183 g、炭酸カリウム 0.829 g とピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 1.395 g に 1-メチル-2-ピロリドン 5 ml を加え、130℃で6時間加熱した。反応液を冷却し、水 50 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水 50 ml で2回、塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:4) 溶出分画より、標記化合物 1.

916 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H)  
3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

5 製造例 2. 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

a) 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

3-メチルキサンチン[CAS No. 1076-22-8]100 g、N, N-ジメチルホルムアミド1000 mlの混合物に、1-ブロモ-2-ブチン55.3 ml、無水炭酸カリウム84.9 gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に1000 mlの水を加え、室温で1時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を112 g得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.34 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.2Hz, 2H) 8.12 (s, 1H) 11.16 (br. s, 1H)

b) 7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

20 7-(2-ブチニル)-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン112 gをN, N-ジメチルホルムアミド2200 mlに溶解し、N-クロロコハク酸イミド75.3 gを加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に2200 mlの水を加え、室温で1.5時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、t-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、標記化合物を117 g得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.78 (t, J=2.0Hz, 3H) 3.30 (s, 3H) 5.06 (q, J=2.0Hz, 2H) 11.34 (br. s,

1H)

c) 7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン

7-(2-ブチニル)-8-クロロ-3-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-  
2, 6-ジオン 2.52 g、オキシ塩化リン 100 ml の混合物を 120℃にて  
5 14時間攪拌した。反応液を冷却した後、五塩化リン 4.15 グラムを加え、1  
20℃にて24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧下溶媒を留去  
し、残渣をテトラヒドロフランに溶解した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液に注ぎ込み、酢酸エチルにて抽出、得られた有機層を水、飽和食塩水にて洗浄  
した。得られた有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
10 イー（酢酸エチル：ヘキサン=1：3）にて精製し、標記化合物を2.40g 得  
た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 5.21 (q, J=2.4Hz, 2H)

d) 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イ  
15 ル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリン 2.4 g、炭  
酸水素ナトリウム 1.46 g、ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステ  
ル 2.43 g、アセトニトリル 45 ml の混合物を室温で2時間20分攪拌した。  
さらに炭酸水素ナトリウム 0.73 g、ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチ  
20 ルエステル 1.21 g を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水  
で抽出し、有機層を1N塩酸で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮し  
た。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、結晶をろ過、ジエチルエー  
テルで洗い、白色の固体として標記化合物 3.0 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

25 δ 1.42 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.48-3.55 (m, 4H) 3.57-3.63 (m, 4H) 4.89  
(q, J=2Hz, 2H)

## [実施例]

実施例 1. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 5 a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

7-ベンジルキサンチン 8.66 g を N,N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解し、水素化ナトリウム 1.57 g、クロロメチルピバレート 7.7 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で  
10 洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1:1 溶出分画より、標記化合物 2.66 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

15  $\delta$  1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H) 8.18 (s, 1H).

- b) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2.66 g を N,N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.6 g、ヨウ化メチル 1 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物 2.16 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

25  $\delta$  1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H) 7.57 (s, 1H).

c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2. 3

- 5 49 gを酢酸100 mlに溶解し、10%パラジウム炭素1 gを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物1. 871 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H).

- 10 d) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1. 60 g、2-クロ

- 15 ロフェニルボロン酸 1. 83 g、酢酸銅 (II) 1. 5 gをN, N-ジメチルホルムアミド30 mlに懸濁し、ピリジン3 mlを加え、室温にて3日間攪拌した。

反応液をシリカゲルを充填したショートカラムにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を1N-塩酸、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過した。

- 20 ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物724 mgを得た。

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス

- 25 テル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル

- ー2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチル  
 エステル 724 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に懸濁し、N-クロ  
 ロコハク酸イミド 760 mg を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エ  
 チルにて希釈し、水、1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、  
 5 ろ過、ろ液を濃縮し、2, 2-ジメチルプロピオン酸 [8-クロロ-7-(2-  
 クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラ  
 ヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 764 mg を得た。このものをピペラジ  
 ン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4 g と混合し、150°C に加熱した。  
 3時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を 1 N-  
 10 塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣  
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3 :  
 2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

- f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボ  
 15 ン酸 t-ブチルエステル

- 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオ  
 キシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ  
 -1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
 をメタノール 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、水素化ナトリウ  
 20 ム 200 mg を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸  
 エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃  
 縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過し、標記化合物 450 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sup>6</sup>)

- δ 1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (dt,  
 25 J=1.6, 7.6Hz, 1H) 7.53 (dt, J=2.0, 7.6Hz, 1H) 7.63 (dd, J=2.0, 8.0Hz, 1H)  
 7.65 (dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H).

g) 4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (g-1)、および

4-[2,6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル (g-2)

4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 78 mg をオキシ塩化リン 3 ml に溶解し、120°C にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解した。

10 このものを二炭酸ジ- t-ブチル 50 mg、テトラヒドロフラン 1 ml、炭酸水素ナトリウム 100 mg、水 0.5 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、4-[2,6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 16 mg を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg 得た。

20 h) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg、グリコール酸エチルエステル 10 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて 2



時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶解し、1 N-塩酸で洗浄し、4- [7- (2-クロロフェニル) - 2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 24 mg を得た。このもの 8 mg をトリフルオロ酢酸  
 5 に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2.11 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 447 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 2. 4- [7- (2-クロロフェニル) - 1-メチル-6-オキソ-8- (ピ  
 10 ペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢  
酸 トリフルオロ酢酸塩

4- [7- (2-クロロフェニル) - 2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 16 mg をメタノール 0.4 ml、5 N  
 15 -水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室温にて 2 時間放置した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酸性にして酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2.45 mg を得た。

20 MS  $m/e$  (ESI) 419 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 3. 7- (2-クロロフェニル) - 2-シクロブチルオキシ-8- (ピペラ  
ジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3- (2, 2-ジメチル  
プロピオニルオキシメチル) - 2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ  
 25 プリン-1-イル] メチル エステル

7-ベンジルキサンチン 9.54 g を N, N-ジメチルホルムアミド 250 ml

1に溶解し、炭酸カリウム17g、クロロメチルピバレート14.2mlを加え、50°Cで終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサノー酢酸エチル3:2溶出分画より、標記化合物12:8gを得た。

b) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル] メチル エステルを用いて実施例1c)と同様に処理し、標記化合物を得た。

c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル] メチルエステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロプリン-1-イル] メチルエステルを用いて、実施例1d)と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

20 δ 1.16 (s, 9H) 1.22 (s, 9H) 5.99 (s, 2H) 6.19 (s, 2H) 7.42-7.52 (m, 3H) 7.58-7.61 (m, 1H) 7.73 (s, 1H)

d) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1, 3-ビス-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

25 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7

ーテトラヒドロプリン-1-イル] メチルエステルを用いて実施例 1 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.16 (s, 9H) 1.23 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.20-3.35 (m, 4H) 3.32-3.37 (m, 4H) 5.92 (s, 2H) 6.09 (s, 2H) 7.41-7.49 (m, 2H) 7.52-7.57 (m, 2H)

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-クロロフェニル)-1, 3-ビス-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 2.227 g をテトラヒドロフラン 10 ml、メタノール 20 ml に溶解し、1, 8-ジアザビスクロ [5, 4, 0] ウンデカ-7-エン 0.518 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。1N-塩酸を加え、析出した固体をろ過、乾燥し、標記化合物 1.025 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.16 (s, 9H) 1.44 (s, 9H) 3.22-3.24 (m, 4H) 3.33-3.35 (m, 4H) 5.90 (s, 2H) 7.43-7.47 (m, 2H) 7.51-7.57 (m, 2H) 8.71 (br, 1H)

f) 7-(2-クロロフェニル)-2-シクロブチルオキシ-8-(ピペラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

4-[7-(2-クロロフェニル)-1-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml に溶解し、プロモシクロブタン 0.05 ml、炭酸カリウム 20 mg を加え、50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、

水素化ナトリウム 5 mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を 1 N-塩酸で中和し、酢酸エチルにて抽出した。溶媒を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1% トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物

5 1.89 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 4. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

10 a) 2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル

2,2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステル 1.871 g を N,N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.5 g、2-ブチニルプロマイド 0.7 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル（3:2）溶出分画より、標記化合物 2.12 g を得た。

20 b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3,7-ジヒドロプリン-2,6-ジオン

2,2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-1,2,6,7-テトラヒドロプリン-3-イル]メチルエステルを用いて、実施例 1 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

25  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.91 (t,  $J=2.4$ Hz, 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s,

1H).

c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 5 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオンを用いて、実施例 1 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H).

- 10 d) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステル 10 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加え、50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.07 mg を得た。

MS m/e (ESI) 451 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 5. 7-(2-ブチニル)-2-シクロヘキシルオキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 25 実施例 4 d) において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりにヨードシクロヘキサンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 385 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 6. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ブトキシ)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 4 d) において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに2-ブロモブタンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 359 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 7. 7-(2-ブチニル)-2-シクロペンチルオキシ-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル

#### 10 オロ酢酸塩

実施例 4 d) において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりにプロモシクロペンタンを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 371 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 8. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ブ  
 15 タン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 d) において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに2-ブロモブタン酸エチルを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 417 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 9. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ブ  
 20 ロピオン酸エチルエステル

- 実施例 4 d) において、2-ブロモフェニル酢酸メチルエステルの代わりに2-ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例 4 と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲル (アミノ基で表面処理をされたシリカゲル: 富士シリシア化学製 NH-DM2035) を用いてクロマトグラフィ
- 25

一精製し、酢酸エチル-メタノール (20:1) 溶出分画より標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $MH^+$ )

実施例 10. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] プ

5 ロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 8 mg、2-プロモプロピオン酸エチルエステル 10 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加え、

- 10 50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1N-塩酸にて洗浄し、有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシエトキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステルを得た。このものをエタノール 0.4 ml に溶解し、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室
- 15 温にて 3 時間攪拌した。1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.37 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 11. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (a-1)、および

- 25 4-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル (a-2)

- 4- [7- (2-ブチニル) -1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5. 127 g をオキシ塩化リン 75 ml に溶解し、120℃にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解した。このものを二炭酸ジ- t-ブチル 7 g、テトラヒドロフラン 50 ml、炭酸水素ナトリウム 100 g、水 200 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出分画より、4- [7- (2-ブチニル) -2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1: 348 g [<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H)] を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル [<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q, J=2.4Hz, 2H)] 1.238 g 得た。
- b) 7- (2-ブチニル) -2-メトキシ-1-メチル-8- (ピペラジン-1-イル) -1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩
- 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をメタノール 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.72 mg を得た。



MS  $m/e$  (ESI) 317 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 12. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

- 実施例 11b) でメタノールを用いる代わりにエタノールを用いて実施例 11 と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20:1) 溶出分画より標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

- $\delta$  1.42 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H) 1.82 (t,  $J=2.4$ Hz, 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.40-3.42 (m, 4H) 3.46 (s, 3H) 4.51 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H) 4.90 (q,  $J=2.4$ Hz, 2H).

MS  $m/e$  (ESI) 331 ( $MH^+$ )

実施例 13. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル

- 15 実施例 14. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸  
4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを用い、エタノールの代わりに2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルを用いて実施例 11 と同様に処理し、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩と、[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS  $m/e$  (ESI)  
 20 361 ( $MH^+-CF_3COOH$ )] を得た。[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオ

キシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩は、NH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20 : 1) 溶出分画より [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.29 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.90 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 5.03 (s, 2H); MS  $m/e$  (ESI) 389( $\text{MH}^+$ )] を得た。

実施例 15. 7-(2-ブチニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン ト

#### 10 リフルオロ酢酸塩

実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに2-メトキシエタノールを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 361( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 16. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ

#### 15 ペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを用いて実施例 13 と同様に処理し標記化合物のトリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール (20 : 1) 溶出分画より標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.19 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H)

25 4.90 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 415( $\text{MH}^+$ )

実施例 17. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]シクロプロパンカルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 20 mg、1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 20 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-エトキシカルボニルシクロプロピルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 63 mg を得た。このものをエタノール 0.4 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml に溶解し、50°C にて終夜攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシシクロプロピルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 22 mg を得た。このものを 11 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.64 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 387 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 18. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]シクロプロパンカルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

- 25 4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシシクロプロピルオキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペ

ラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 11 mg をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.05 ml、クロロ炭酸エチル 0.05 ml を加え室温にて 15 分攪拌した。20%アンモニア水 0.1 ml を加え、室温にて 15 分攪拌し、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、

- 5 残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 1.18 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 386 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 10 実施例 19. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-オキシテトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに 3-ヒドロキシジヒドロフラン-2-オンを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

- 15 MS  $m/e$  (ESI) 387 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 20. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェノキシ-8-(ピペラジーン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりにフェノールを用いて実施例 13 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 379 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 21. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 25 実施例 13 において、2-ヒドロキシ酢酸エチルエステルの代わりに 2-(t-ブトキシカルボニル)酢酸エチルエステルを用いて実施例 13 と同様に処理し、

標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 373 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 2 2. 7-(2-ブチニル)-1, 2-ジメチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオキサン 0. 2 ml に溶解し、メチルジンククロリド (1. 5 モルテトラヒドロフラン溶液) 0. 2 ml を加え、50°C にて 0. 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、
- 10 残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4. 56 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 301 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 2 3. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ブチル-8-(ピペラ

- 15 ジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩
- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg をジオキサン 0. 2 ml に溶解し、ブチルマグネシウムクロリド 0. 5 ml (2. 0 モルジエチルエーテル溶液) と塩化亜鉛 2 ml (0. 5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ混合した溶液 0. 3 ml を加え、50°C にて 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3. 38 mg を得た。

- 25 MS  $m/e$  (ESI) 343 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 2 4. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ベンジル-8-(ピペ

ラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩  
ベンジルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル溶  
液) と塩化亜鉛 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ  
混合した溶液を用いて実施例 23 と同様に処理し、標記化合物を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 25. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-フェニルエチル)-  
8-(ピペラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフ  
ルオロ酢酸塩

10 フェネチルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 モルジエチルエーテル  
溶液) と塩化亜鉛 2 ml (0.5 モルテトラヒドロフラン溶液) をあらかじめ  
混合した溶液を用いて実施例 23 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 391 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 26. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェニル-8-(ピペ  
ラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-  
ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチ  
ルエステル 10 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 2 mg、フ  
ェニルトリブチルスズ 20 mg をジオキサソ 0.2 ml に溶解し、80℃にて5  
時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。  
20 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.  
1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.62 mg を  
得た。

MS  $m/e$  (ESI) 363 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 27. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-アミノ-8-(ピペ  
ラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-

ージヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 20%アンモニア水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。

残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.

- 5 1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 3.82 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 302 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 28. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-メチルアミノ-(8-ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢

#### 10 酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 40%メチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。

- 15 残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 6.95 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 316 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 29. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ジメチルアミノ-8-

- 20 (ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 40%ジメチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.

1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物6.95mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 2.83 (s, 6H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.39-3.42 (m, 4H)

5 3.56 (s, 3H) 4.90 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 330 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例30. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

10 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル10mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、グリシンエチルエステル 塩酸塩15mg、トリエチルアミン50 $\mu$ lを加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残

15 渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物7.60mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 388 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

20 実施例31. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]酢酸トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル6mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、グリシン*t*-ブチルエステル 塩酸塩15mg、トリエチルアミン50 $\mu$ lを加えた。

25



80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸0.40mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。

残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物2.36mgを

5 得た。

MS  $m/e$  (ESI) 360 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例32 [N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]メチルアミノ]酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

10 実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにN-メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化合物2.06mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

15 実施例33. (S)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピロリジン-2-カルボン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにL-プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化合物1.35mgを得た。

20 MS  $m/e$  (ESI) 414 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例34. [N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]メチルアミノ]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

25 実施例30において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりにN-メチルグリシン t-ブチルエステル 塩酸塩を用いて実施例30と同様に処理し、標記化合物3.16mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 374 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 35. (R) - 1 - [ 7 - ( 2 - ブチニル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ  
- 8 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル ]  
ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに D -  
プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合  
物 0. 74 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 414 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 10 実施例 36. 2 - [ 7 - ( 2 - ブチニル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - ( ピ  
ペラジン - 1 - イル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルアミノ ] プ  
ロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに D L  
- アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化  
合物 1. 20 mg を得た。

- 15 MS *m/e* (ESI) 388 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 37. 2 - [ 7 - ( 2 - ブチニル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - ( ピ  
ペラジン - 1 - イル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルアミノ ] -  
2 - メチルプロピオン酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 20 実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに 2 -  
アミノイソブチル酸メチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、  
標記化合物 1. 18 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 402 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 25 実施例 38. (S) - 2 - [ 7 - ( 2 - ブチニル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ  
- 8 - ( ピペラジン - 1 - イル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル  
アミノ ] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに L -

アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 2.38 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

5 実施例 39. (S) - 2 - [ 7 - ( 2 - ブチニル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - ( ピペラジーン - 1 - イル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル アミノ ] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに L - アラニン t - ブチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0.76 mg を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 374 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 40. 3 - [ 7 - ( 2 - ブチニル ) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - ( ピペラジーン - 1 - イル ) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イル アミノ ] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

15 実施例 30 において、グリシンエチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに  $\beta$  - アラニンエチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 30 と同様に処理し、標記化合物 0.85 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 41. 7 - ( 2 - ブチニル ) - 2 - ( 2 - エトキシエチルアミノ ) - 1 - メチル - 8 - ( ピペラジーン - 1 - イル ) - 1, 7 - ジヒドロ - プリン - 6 - オキシ トリフルオロ酢酸塩

4 - [ 7 - ( 2 - ブチニル ) - 2 - クロロ - 1 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル ] ピペラジーン - 1 - カルボン酸 t - ブチルエステル 10 mg を 1 - メチル - 2 - ピロリドン 0.15 ml に溶解し、2 - エトキシエチルアミン 20  $\mu$  l を加えた。80 °C にて 12 時間攪拌した後、窒素  
25 ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラ

フィー（アセトニトリル－水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物6.95mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 374 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

5 実施例42. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにモルホリンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物7.31mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 372 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

10 実施例43. 2-ベンジルアミノ-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにベンジルアミンを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物8.40mgを得た。

15 MS  $m/e$  (ESI) 392 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例44. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

20 実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにイソニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例41と同様に処理し、標記化合物7.43mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例45. 2-(N-ベンジルメチルアミノ)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例41において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにN-メチル

ベンジルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2. 3 8 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 4 6. 7-(2-ブチニル)-2-(4-クロロベンジルアミノ)-1

5 1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに4-クロロベンジルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2. 8 4 m g を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 426 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 4 7. 7-(2-ブチニル)-2-(4-メトキシベンジルアミノ)-

1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

4-メトキシベンジルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物

15 3. 7 7 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 4 8. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-フェニルエチル

アミノ)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

20 実施例 4 1 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにフェネチルアミンを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2. 7 0 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 4 9. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-[N-(2-フェニル

エチル) メチルアミノ]-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプ

25 リン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにN-メチル

フェネチルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2. 17 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 420 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

5 実施例 50. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 41 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにニペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2. 93 mg を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 51. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

15 実施例 41 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに2-アミノメチルピリジンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 1. 62 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 52. 1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリジン-2-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 41 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにピペコリン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 0. 97 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 53. (S)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]

ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 41 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに L-プロリン- $\gamma$ -ブチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 4.07 mg を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 400 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 54. 7-(2-ブチニル)-2-ジエチルアミノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 41 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりにジエチルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 2.24 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 358 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 55. 7-(2-ブチニル)-2-(N-エチルメチルアミノ)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

15 実施例 41 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに N-エチルメチルアミンを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 3.27 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 344 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 56. (R)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]ピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 41 において、2-エトキシエチルアミンを用いる代わりに (R)-ニコチン酸エチルエステルを用いて実施例 41 と同様に処理し、標記化合物 0.87 mg を得た。

25 MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 57. (S)-1-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキシ

— 8 — (ピペラジン— 1 — イル) — 6, 7 — ジヒドロ— 1 H — プリン— 2 — イル]  
ピペリジン— 3 — カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 4 1 において、2 — エトキシエチルアミンを用いる代わりに (L) — ニ  
 ペコチン酸エチルエステルを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 2.

5 9 4 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 442 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 5 8. [N — [7 — (2 — ブチニル) — 1 — メチル— 6 — オキソ— 8 —  
(ピペラジン— 1 — イル) — 6, 7 — ジヒドロ— 1 H — プリン— 2 — イル] メチ  
ルアミノ] アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 4 1 において、2 — エトキシエチルアミンを用いる代わりにメチルアミ  
 ノアセトニトリルを用いて実施例 4 1 と同様に処理し、標記化合物 1. 0 0 m g  
 を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 355 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 5 9. 7 — (2 — ブチニル) — 2 — イソプロピルアミノ— 1 — メチル—  
 15 8 — (ピペラジン— 1 — イル) — 1, 7 — ジヒドロプリン— 6 — オン トリフル  
オロ酢酸塩

4 — [7 — (2 — ブチニル) — 2 — クロロ— 1 — メチル— 6 — オキソ— 6, 7  
 — ジヒドロ— 1 H — プリン— 8 — イル] ピペラジン— 1 — カルボン酸 t — ブチ  
 ルエステル 6 m g を 1 — メチル— 2 — ピロリドン 0. 1 5 m l に溶解し、イソプ  
 20 ロピルアミン 5 0  $\mu$  l を加えた。6 0 °C にて 5 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き  
 付けて反応液を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 0. 4 0 m l に溶解し、窒素  
 ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセト  
 ニトリル—水系移動相 (0. 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、  
 標記化合物 2. 2 8 m g を得た。

25 MS  $m/e$  (ESI) 344 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 6 0. 7 — (2 — ブチニル) — 1 — メチル— 8 — (ピペラジン— 1 — イ



ル) - 2 - (ピリジン-2-イルアミノ) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

- 4 - [7 - (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、2-アミノピリジン 50  $\mu$ l を加えた。110℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.10 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 379 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 61. 7 - (2-ブチニル) - 1-メチル-2-フェニルアミノ-8 - (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 4 - [7 - (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、アニリン 100  $\mu$ l を加えた。110℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.23 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 378 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 25 実施例 62. 1 - [7 - (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-8 - (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピペリジン-3-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

- 4- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、ニペコチン酸エチルエステル 20  $\mu$  l を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1.92 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 414 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 63. (R) - 1 - [7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル] ピロリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

- 15 4- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、D-プロリンメチルエステル 塩酸塩 15 mg、トリエチルアミン 50  $\mu$  l を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて5時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.42 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 400 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 6 4. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

- 実施例 6 3 において、D-プロリンメチルエステル 塩酸塩を用いる代わりに  
5 DL-アラニンメチルエステル 塩酸塩を用いて実施例 6 3 と同様に処理し、標記化合物 1. 12 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 374 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 6 5. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジーン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルメチルオキシ)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0. 15 ml に溶解し、ピリジン-2-イルメタノール 25  $\mu$  l、水素化ナトリウム 5 mg を加えた。室温にて  
15 5 時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0. 40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0. 58 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 394 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 6 6. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロポキシ-1-メチル-8-(ピペラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0. 15 ml に溶解し、イソプロパノール 0. 10 ml、水素化ナトリウム 5 mg を加えた。室温にて 5 時間攪

拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 2.68 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 345 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 67. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ブチニルオキシ)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 10 実施例 66 において、イソプロパノールを用いる代わりに 2-ブチン-1-オールを用いて実施例 66 と同様に処理し、標記化合物 3.40 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 355 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 68. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]

- 15 酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間

- 20 攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 4.83 mg を得た。

- 25 MS  $m/e$  (ESI) 391 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 69. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ

ペラジーン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニ  
ル] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 2-メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記  
5 化合物 4. 30 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 419 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 70. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピ  
ペラジーン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニ  
ル] プロピオン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 10 実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 3-メルカプトプロピオン酸エチルエステルを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記  
化合物 3. 75 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 419 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 71. 7-(2-ブチニル)-2-エチルスルファニル-1-メチル-  
15 8-(ピペラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル  
オロ酢酸塩

実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにエタ  
ンチオールを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 4. 70 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 347 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 72. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシエチルスルファニ  
ル)-1-メチル-8-(ピペラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-  
6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 実施例 68 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 2-メル  
カプトエタノールを用いて実施例 68 と同様に処理し、標記化合物 3. 57 m  
25 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 363 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 7 3. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-2-イルスルファニル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 6 8 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりに 2-メルカプトピリジンを用いて実施例 6 8 と同様に処理し、標記化合物 4. 6 6 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 396 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 7 4. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-メチルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフル  
オロ酢酸塩

実施例 6 8 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにメチルメルカプタン (3 0 %、メタノール溶液) を用いて実施例 6 8 と同様に処理し、標記化合物 4. 0 8 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 333 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

15 実施例 7 5. 7-(2-ブチニル)-2-シクロヘキシルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン ト  
リフルオロ酢酸塩

実施例 6 8 において、メルカプト酢酸メチルエステルを用いる代わりにシクロヘキサンチオールを用いて実施例 6 8 と同様に処理し、標記化合物 4. 1 3 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 401 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 7 6. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロピルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン ト  
リフルオロ酢酸塩

25 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ

- ルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、プロパン-2-チオール ナトリウム塩 15 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1% トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 4.56 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 77. 2-*t*-ブチルスルファニル-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 76 において、プロパン-2-チオール ナトリウム塩を用いる代わりに 2-メチル-2-プロパンチオール ナトリウム塩を用いて実施例 76 と同様に処理し、標記化合物 2.58 mg を得た。

- 15 MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 78. 7-(2-ブチニル)-2-メルカプト-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 実施例 79. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 6 mg を *N*-メチルピロリドン 0.15 ml に溶解し、メルカプト酢酸メチルエステル 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加えた。室温にて 5 時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、

- 有機層を濃縮した。この残渣をエタノール 0.20 ml、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.20 ml に溶解した。室温にて終夜攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、7-（2-ブチニル）-2-メルカプト-1-メチル-8-（ピペラジニン-1-イル）-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS  $m/e$  (ESI) 319 ( $MH^+-CF_3COOH$ )] を 0.96 mg、[7-（2-ブチニル）-1-メチル-6-オキソ-8-（ピペラジニン-1-イル）-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩 [MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $MH^+-CF_3COOH$ )] を 0.61 mg 得た。

実施例 80. 7-（2-ブチニル）-2-エタンスルフィニル-1-メチル-8-（ピペラジニン-1-イル）-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [7-（2-ブチニル）-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、エタノール 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン 0.30 ml に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。これに *m*-クロロ過安息香酸 5 mg を加え、 $-78^\circ\text{C}$  にて 15 分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 3.21 mg を得た。



MS  $m/e$  (ESI) 363 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 8 1. 7-(2-ブチニル)-2-エタンスルホニル-1-メチル-8-(ピペラジニ-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニ-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0. 15 ml に溶解し、エタノール 20  $\mu$  l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮
- 10 した。この残渣をジクロロメタン 0. 3 ml に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。これに m-クロロ過安息香酸 10 mg を加え、 $-78^\circ\text{C}$  にて 15 分、続いて  $0^\circ\text{C}$  にて 15 分攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相
- 15 (0. 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1. 19 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 379 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 8 2. 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジニ-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニ-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N-メチルピロリドン 0. 2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、 $50^\circ\text{C}$  にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-
- 25 1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニ-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 14 mg を得た。このもの 5 mg を

トリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物4.12mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 312 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

5 実施例83. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド  
a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

10 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル176mgをN-メチルピロリドン2mlに溶解し、シアン化ナトリウム100mgを加え、50℃にて0.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-シ

15 アノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル170mgを得た。このもの98mgをテトラヒドロフラン3ml、メタノール2mlに溶解し、20%アンモニア水溶液0.5ml、30%過酸化水素水0.5mlを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグ

20 ネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール溶出分画より、標記化合物77mgを得た。

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=1.2$ Hz, 3H) 3.42-3.49 (m, 4H) 3.58-3.65 (m, 4H)  
 25 3.95 (s, 3H) 5.01 (d,  $J=2.4$ Hz, 2H) 5.54 (br, 1H) 7.61 (br, 1H)

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-

イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボキサミド

- 4- [7- (2-ブチニル) - 2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-  
6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-  
-ブチルエステル 77 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶解し、濃縮した。残渣  
5 をNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノー  
ル (5 : 1) 溶出分画より標記化合物 49 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.05-3.07 (m, 4H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.94 (s, 3H)  
4.98 (s, 2H) 5.57 (br, 1H) 7.65 (br, 1H)

- 10 実施例 84. 7- (2-ブチニル) - 2-カルボキシ-1-メチル-8- (ピ  
ペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸  
塩

実施例 85. 7- (2-ブチニル) - 1-メチル-8- (ピペラジン-1-イ  
ル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 4- [7- (2-ブチニル) - 2-カルバモイル-1-メチル-6-オキソ-  
6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-  
-ブチルエステル 12.5 mg をテトラヒドロフラン 0.3 ml、メタノール 0.  
2 ml に溶解し、2N-水酸化ナトリウム 0.05 ml を加え、50°C にて 2 時  
間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残  
20 渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%  
トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、7- (2-ブチニル) - 2-カ  
ルボキシ-1-メチル-8- (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリ  
ン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [MS  $m/e$  (ESI) 331 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )] 0.4  
4 mg、7- (2-ブチニル) - 1-メチル-8- (ピペラジン-1-イル) -  
25 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩 [ $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.81  
(t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.54 (br, 4H) 3.63 (s, 3H) 3.83 (br, 4H) 5.02 (s, 2H) 8.20

(s, 1H) ; MS  $m/e$  (ESI) 287 ( $MH^+-CF_3COOH$ ) ] 6. 4 mg を得た。

実施例 86. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)

-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1-(2

5 -フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエ

ステル

2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1, 2,

6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 500 mg、2-ブロモ

エチルベンゼン 0. 38 ml、無水炭酸カリウム 390 mg、N, N-ジメチル

10 ホルムアミド 5 ml の混合物を 50 °C の油浴中 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢

酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウム

乾燥後減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物 540

mg を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

15  $\delta$  1.19 (s, 9H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.48 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.17-7.40 (m, 10H) 7.54 (s, 1H)

b) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2,

6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプ

リン-3-イル] メチルエステル

20 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1-(2

-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエ

ステル 540 mg、10%パラジウム炭素 50 mg、酢酸 8 ml の混合物を室温

で水素雰囲気下一晩攪拌した。反応液をろ過した後減圧濃縮し、残渣 410 mg

を得た。

25 この残渣全量、1-ブロモ-2-ブチン 0. 15 ml、無水炭酸カリウム 30

0 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。

反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣 470 mg を得た。

この残渣全量、N-クロロコハク酸イミド 180 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液に 1 モルチオ硫酸ナトリ

- 5 ウム水溶液 0.5 ml を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し酢酸エチル-ヘキサンから結晶化して標記化合物 380 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.21 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 2.92-2.98 (m, 2H) 4.19-4.25 (m, 2H) 5.11  
10 (q, J=2Hz, 2H) 6.05 (s, 2H) 7.18-7.32 (m, 5H)

c) 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-8-クロロ-2, 6-  
15 -ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 380 mg、ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 460 mg、N-メチルピロリドン 0.5 ml の混合物を 150°C の油浴中 15 分加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣を酢酸エ  
20 チル/ヘキサン (1/1) に溶解し、少量のシリカゲルを通してろ過、酢酸エチル/ヘキサン (1/1) で洗い、ろ液、洗液をあわせて減圧濃縮し、残渣 570 mg を得た。

- この残渣全量、テトラヒドロフラン 5 ml、メタノール 2.5 ml の混合物に水素化ナトリウム 33 mg を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 1  
25 ml を加えた後、酢酸エチル、水で抽出し、有機相を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 350 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.85 (t, J=2Hz, 3H) 2.91-2.98 (m, 2H) 3.37 (br. s, 4H)  
3.56-3.62 (m, 4H) 4.15-4.22 (m, 2H) 4.87 (q, J=2Hz, 2H) 7.18-7.35 (m, 5H)

d) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェ  
5 ニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-  
カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジオキソ-1-(2-フェニルエチル)  
-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-  
カルボン酸 t-ブチルエステル 290 mg、オキシ塩化リン 4 ml の混合物を  
10 120℃の油浴中8時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒド  
ロフラン 5 ml に溶解した。この溶液を、二炭酸ジ- t-ブチル 250 mg、飽  
和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml、テトラヒドロフラン 10 ml の混合物中  
に、氷冷下攪拌しながら滴下した。室温で4時間反応した後、酢酸エチルで抽出、  
有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。  
15 残渣を30-50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
をおこない、次いで50-100%メタノール/水で逆相カラムクロマトグラフ  
ィをおこない、標記化合物 60 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.10-3.16 (m, 2H) 3.40-3.46 (m, 2H)  
20 3.57-3.63 (m, 4H) 4.42-4.49 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H) 7.21-7.34 (m, 5H)

e) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピ  
ペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニル  
エチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カル  
25 ボン酸 t-ブチルエステル 7 mg、メタノール 0.5 ml の混合物に水素化ナ  
トリウム (60%油性) 10 mg を加え、室温で20分攪拌した。反応液に水を

加え、酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え室温で 30 分攪拌した後濃縮した。残渣を 20-80% メタノール/水 (0.1% 濃塩酸含有) で逆相カラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 4.3 mg を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.80 (br. s, 3H) 2.85 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 3.28 (br. s, 4H) 3.48-3.54 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.15 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.97 (br. s, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 9.08 (br. s, 2H)

実施例 87. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-(2-フェニルエチル)

10 -8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

実施例 86e) でメタノールの代わりにエタノールを用いて実施例 86e) と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.28 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H) 1.80 (s, 3H) 2.86 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 3.27 (br. s, 4H)  
15 3.46-3.53 (m, 4H) 4.15 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.25 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 4.97 (s, 2H) 7.17 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 7.22 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H) 7.29 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H) 9.04 (br. s, 2H)

実施例 88. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

20 実施例 86e) でメタノールの代わりにチオグリコール酸メチルエステルを用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 86 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.80 (s, 3H) 2.96 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 3.29 (br. s, 4H) 3.50-3.56 (m, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.16 (s, 2H) 4.23 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 2H) 4.99 (s, 2H) 7.24-7.38 (m, 5H) 8.96  
25 (br. s, 2H)

実施例 89. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)

ル) - 8 - (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-  
イルアミノ] 酢酸エチルエステル 塩酸塩

実施例 8 6 e) でメタノールの代わりにグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 8 6 と同様に合成した。

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.22 (t, J=7Hz, 3H) 1.78 (s, 3H) 2.87 (t, J=8Hz, 2H) 3.26 (br. s, 4H) 3.47 (br. s, 4H) 4.05 (d, J=6Hz, 2H) 4.12 (q, J=7Hz, 2H) 4.21 (t, J=8Hz, 2H) 4.89 (br. s, 2H) 7.17-7.35 (m, 5H) 7.51 (t, J=6Hz, 1H) 8.93 (br. s, 2H)

実施例 9 0. 2 - [7 - (2-ブチニル) - 6-オキソ-1 - (2-フェニル  
10 エチル) - 8 - (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-  
2-イルアミノ] アセトアミド 塩酸塩

実施例 8 6 e) でメタノールの代わりにグリシンアミド 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 8 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

15 δ 1.79 (s, 3H) 2.87 (t, J=8Hz, 2H) 3.26 (br. s, 4H) 3.52 (br. s, 4H) 3.84 (d, J=5Hz, 2H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.91 (s, 2H) 7.02 (s, 1H) 7.16-7.40 (m, 7H) 9.08 (br. s, 2H)

実施例 9 1. N - [7 - (2-ブチニル) - 6-オキソ-1 - (2-フェニル  
20 エチル) - 8 - (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-  
2-イル] - N-メチルアミノ酢酸エチルエステル 塩酸塩

実施例 8 6 e) でメタノールの代わりにN-メチルグリシンエチルエステル 塩酸塩を用いて、塩基として炭酸カリウムを用い実施例 8 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

25 δ 1.17 (t, J=7Hz, 3H) 1.80 (s, 3H) 2.76 (s, 3H) 2.96 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br. s, 4H) 3.46-3.52 (m, 4H) 3.88 (s, 2H) 4.09 (q, J=7Hz, 2H) 4.27 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.15-7.30 (m, 5H) 8.95 (br. s, 2H)



実施例 9 2. [7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例 8 6 e) でメタノールの代わりにグリコール酸メチルエステルを用いて実

5 施例 8 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.93 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br. s, 4H) 3.49 (br. s, 4H) 3.72 (s, 3H) 4.20 (t, J=8Hz, 2H) 4.96 (s, 2H) 5.02 (s, 2H) 7.20-7.34 (m, 5H) 8.87 (br. s, 2H)

10 実施例 9 3. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

実施例 8 6 e) でメタノールの代わりにエチレングリコールを用いて実施例 8 6 と同様に合成した。

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 2.88 (t, J=8Hz, 2H) 3.29 (br. s, 4H) 3.49 (br. s, 4H) 3.71 (t, J=6Hz, 2H) 4.18 (t, J=8Hz, 2H) 4.28 (t, J=6Hz, 2H) 4.97 (s, 2H) 7.16-7.32 (m, 5H) 8.90 (br. s, 2H)

20 実施例 9 4. 7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-1-(2-フェニルエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

実施例 8 6 e) でメタノールの代わりに 50%ジメチルアミン水溶液を用いて実施例 8 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

25 δ 1.80 (s, 3H) 2.60 (s, 6H) 2.89 (t, J=8Hz, 2H) 3.28 (br. s, 4H) 3.49 (br. s, 4H) 4.26 (t, J=8Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 7.06-7.27 (m, 5H) 8.93 (br. s, 2H)

実施例 95. 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.0 g、酢酸ナトリウム 580 mg、ジメチルスルホキシド 10 ml の混合物を、80℃の油浴中 24 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を 50-70% 酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、酢酸エチル-ヘキサンで結晶化して標記化合物 800 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.44 (br. s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, J=2Hz, 2H)

- 15 b) 7-(2-ブチニル)-2-クロロ-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.45 mg を得た。

MS m/e (ESI) 307 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 96. 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]

- 25 ベンゾニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-

6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 100 mg、2-シアノベンジルブロマイド 60 mg、無水炭酸カリウム 68 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を室温で4時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/ヘキサン (1/1)、水を加え不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。残渣を30-50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィーをおこない、標記化合物 50 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.95 (q, J=2Hz, 2H) 5.72 (s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.39 (t, J=8Hz, 1H) 7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.71 (d, J=8Hz, 1H)

- 15 b) 4- [7- (2-ブチニル) -1- (2-シアノベンジル) -2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-1- (2-シアノベンジル) -6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、50%ジメチルアミン水溶液 20 μl、N, N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル、水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗った後濃縮した。残渣を70%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲル薄層クロマトグラフィー分取をおこない、標記化合物 6.5 mg を得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 2.73 (s, 6H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.56-3.64

(m, 4H) 4.91, (q, J=2Hz, 2H) 5.55 (s, 2H) 7.07 (d, J=8Hz, 1H) 7.32 (t, J=8Hz, 1H) 7.46, (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (d, J=8Hz, 1H)

c) 2-[7-(2-ブチニル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニト

## 5 リル 塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-2-ジメチルアミノ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6.5 mg にトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えて溶解し、室温で20分放置した。反応液を濃縮し、残渣を20-80%

10 メタノール/水 (0.1%濃塩酸含有) で逆相カラムクロマトグラフィー精製し標記化合物 6.4 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.76 (s, 3H) 2.69 (s, 6H) 3.28 (br. s, 4H) 3.51 (br. s, 4H) 4.91 (s, 2H) 5.40 (s, 2H) 7.04 (d, J=8Hz, 1H) 7.43 (t, J=8Hz, 1H) 7.60 (t, J=8Hz, 1H) 7.83

15 (d, J=8Hz, 1H) 8.90 (br. s, 2H)

実施例 97. [7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]酢酸メチルエステル 塩酸塩

20 実施例 96b) でジメチルアミンの代わりにチオグリコール酸メチルエステルを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 96 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 3H) 3.29 (br. s, 4H) 3.56 (br. s, 4H) 3.65 (s, 3H) 4.12 (s, 2H) 4.99 (s, 2H) 5.48 (s, 2H) 7.10 (d, J=8Hz, 1H) 7.50 (t, J=8Hz, 1H) 7.65 (t, J=8Hz, 1H) 7.92 (d, J=8Hz, 1H) 8.95 (br. s, 2H)

25 実施例 98. 2-[7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾ

ニトリル 塩酸塩

実施例 9 6 b) でジメチルアミンの代わりにメタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 9 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 5    δ 1.79 (s, 3H) 3.28 (br. s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.91 (s, 3H) 4.97 (s, 2H)  
5.32 (s, 2H) 7.19 (d, J=8Hz, 1H) 7.48 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87  
(d, J=8Hz, 1H) 9.05 (br. s, 2H)

実施例 9 9.    [7-(2-ブチニル)-1-シアノメチル-6-オキソ-8-  
(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファ

10 ニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-シアノメチル-6-オキシ  
-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t  
-ブチルエステル

実施例 9 6 b) でジメチルアミンの代わりにブロモアセトニトリルを用いて実施

- 15 例 9 6 a) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2Hz, 3H) 3.43-3.49 (m, 4H) 3.58-3.63 (m, 4H) 4.91  
(q, J=2Hz, 2H) 5.18 (s, 2H)

- b) [7-(2-ブチニル)-1-シアノメチル-6-オキソ-8-(ピペラジン  
20 -1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸  
メチルエステル 塩酸塩

実施例 9 7 において、実施例 9 6 a) で得られた化合物の代わりに、上記実施例 9 9 a) で得られた化合物を用いて、実施例 9 7 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 25    δ 1.80 (s, 3H) 3.29 (br. s, 4H) 3.55 (br. s, 4H) 3.68 (s, 3H) 4.22 (s, 2H)  
4.98 (s, 2H) 5.21 (s, 2H) 8.93 (br. s, 2H)

実施例 100. [1, 7-ビス (2-ブチニル) - 6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]  
酢酸メチルエステル 塩酸塩

- 5 a) 4- [1, 7-ビス (2-ブチニル) - 2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

実施例 96a) で 2-シアノベンジルブロマイドの代わりに 1-ブロモ-2-ブチンを用いて実施例 96a) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ 1.49 (s, 9H) 1.80 (t, J=2Hz, 3H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.40-3.45 (m, 4H)  
3.57-3.62 (m, 4H) 4.93 (q, J=2Hz, 2H) 4.98 (q, J=2Hz, 2H)

b) [1, 7-ビス (2-ブチニル) - 6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

- 15 実施例 97 において、実施例 96a) で得られた化合物の代わりに、上記実施例 100a) で得られた化合物を用いて、実施例 97 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 6H) 3.28 (br. s, 4H) 3.53 (br. s, 4H) 3.67 (s, 3H) 4.15 (s, 2H)  
4.83 (s, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.02 (br. s, 2H)

- 20 実施例 101. 1, 7-ビス (2-ブチニル) - 6-オキソ-8- (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

実施例 100 で、チオグリコール酸メチルエステルの代わりに、シアン化ナトリウムを用いて実施例 100 と同様に合成した。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.81 (s, 3H) 1.82 (s, 3H) 3.28 (br. s, 4H) 3.56-3.63 (m, 4H) 4.95 (q, J=2Hz,

2H) 5.07 (q, J=2Hz, 2H) 9.04 (br. s, 2H)

実施例 102. 1, 7-ビス (2-ブチニル) -2-メトキシ-8-(ピペラジ  
ン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

- 5 実施例 100 で、チオグリコール酸メチルエステルの代わりに、メタノールを  
用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例 100 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.75 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 3.28 (br. s, 4H) 3.47-3.55 (m, 4H) 3.98 (s, 3H)  
4.66 (s, 2H) 4.96 (s, 2H) 9.01 (br. s, 2H)

- 10 実施例 103. [1-アリル-7-(2-ブチニル) -6-オキソ-8-(ピ  
ペラジン-1-イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニ  
ル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[1-アリル-7-(2-ブチニル) -2-クロロ-6-オキソ-6,  
7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステル

- 15 実施例 96a) で 2-シアノベンジルブロマイドの代わりに臭化アリルを用いて  
実施例 96a) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.38-3.45 (m, 4H) 3.55-3.63 (m, 4H) 4.90  
(d, J=5Hz, 2H) 4.93 (q, J=2Hz, 2H) 5.19-5.29 (m, 2H) 5.93 (ddt, J=10, 17, 5Hz,

20 1H)

b) [1-アリル-7-(2-ブチニル) -6-オキソ-8-(ピペラジン-1-  
イル) -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] 酢酸メチル  
エステル 塩酸塩

- 25 実施例 97 において、実施例 96a) で得られた化合物の代わりに、上記実施例  
103a) で得られた化合物を用いて、実施例 97 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.79 (s, 3H) 3.27 (br. s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.66 (s, 3H) 4.12 (s, 2H)  
4.70 (d, J=5Hz, 2H) 4.98 (br. s, 2H) 5.07 (d, J=17Hz, 1H) 5.21 (d, J=10Hz,  
1H) 5.89 (ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H) 9.07 (br. s, 2H)

実施例 104. 1-アリル-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペ

5 ラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩  
酸塩

臭化アリの代わりにシアン化ナトリウムを用いて実施例 103 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

10  $\delta$  1.81 (t, J=2Hz, 3H) 3.29 (br. s, 4H) 3.57-3.64 (m, 4H) 4.81 (d, J=5Hz, 2H)  
5.04-5.10 (m, 3H) 5.26 (d, J=10Hz, 1H) 6.00 (ddt, J=10, 17, 5Hz, 1H) 9.12  
(br. s, 2H)

実施例 105. 1-アリル-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-8-(ピペ

ラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

15 実施例 103 でチオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、メタノールを用いて、水素化ナトリウムを塩基として実施例 103 と同様に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )

$\delta$  1.79 (t, J=2Hz, 3H) 3.27 (br. s, 4H) 3.48-3.56 (m, 4H) 3.93 (s, 3H) 4.55  
(d, J=5Hz, 2H) 4.94-5.02 (m, 3H) 5.12 (d, J=10Hz, 1H) 5.87 (ddt, J=10, 17,  
20 5Hz, 1H) 9.04 (br. s, 2H)

実施例 106. [7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-

オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2  
-イルスルファニル] 酢酸メチルエステル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-2-クロロ-

25 6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カ  
ルボン酸 t-ブチルエステル



実施例 9 6 a) で 2-シアノベンジルブロマイドの代わりに 2-ブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例 9 6 a) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 3.36 (s, 3H) 3.39-3.45 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 3.69 (t, J=6Hz, 2H) 4.50 (t, J=6Hz, 2H) 4.92 (q, J=2Hz, 2H)

b) 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル 酢酸メチルエステル 塩酸塩

実施例 9 7 において、実施例 9 6 a) で得られた化合物の代わりに、上記実施例 10 1 0 6 a) で得られた化合物を用いて、実施例 9 7 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 3.25-3.32 (m, 7H) 3.50-3.55 (m, 4H) 3.61 (t, J=6Hz, 2H) 3.67 (s, 3H) 4.14 (s, 2H) 4.25 (t, J=6Hz, 2H) 4.98 (s, 2H) 9.00 (br. s, 2H)

実施例 1 0 7. 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルカルボニトリル 塩酸塩

実施例 1 0 6 で、チオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、シアン化ナトリウムを用いて実施例 1 0 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

20 δ 1.81 (s, 3H) 3.25 (s, 3H) 3.29 (br. s, 4H) 3.55-3.64 (m, 6H) 4.34 (t, J=5Hz, 2H) 5.08 (s, 2H) 9.05 (br. s, 2H)

実施例 1 0 8. 7-(2-ブチニル)-1-(2-メトキシエチル)-2-メトキシ-8-(ピペラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 塩酸塩

25 実施例 1 0 6 で、チオグリコール酸メチルエステルを用いる代わりに、メタノールを用いて無水炭酸カリウムを塩基として実施例 1 0 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 3H) 3.23 (s, 3H) 3.27 (br. s, 4H) 3.46-3.55 (m, 6H) 3.94 (s, 3H)  
4.13 (t, J=6Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 9.03 (br. s, 2H)

実施例 109. 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-

5 1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジル-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン

イノシン 18.23 g をジメチルスルホキシド 90 ml に溶解し、ベンジルブ  
ロマイド 16 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル 3 l に注  
ぎ、上澄みを除き、析出したオイルを 10% 塩酸 (135 ml) に溶解し、70℃  
10 に加熱した。4 時間攪拌し、室温に冷やした後、5 N-水酸化ナトリウム水溶液  
にて pH 7 まで中和した。析出した固体をろ取し、乾燥し、標記化合物 12. 7  
48 g を得た。

b) 4-(7-ベンジル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-  
イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

15 7-ベンジル-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 12. 748 g を N, N-  
ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、N-クロロコハク酸イミド 7. 9 g  
を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1 N-塩  
酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、7-ベン  
ジル-8-クロロ-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン 6. 103 g を得た。こ  
20 のものをピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 20 g と混合し、15  
0℃に加熱した。1 時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。  
有機層を 1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を  
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル  
-メタノール (10 : 1) 溶出分画より、標記化合物 1. 539 g を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.39 (s, 9H) 3.07-3.10 (m, 4H) 3.35-3.39 (m, 4H) 5.44 (s, 2H) 7.16-7.18

(m, 2H) 7.22-7.32 (m, 3H) 7.91 (s, 1H) 12.18 (s, 1H) .

c) 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-(7-ベンジル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 15 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg、ヨウ化メチル 10  $\mu$  l を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分液、有機層を濃縮し残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.31 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 325 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 110. 7-ベンジル-1-エチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 ヨウ化メチルの代わりにヨードエタンを用いて実施例 109 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 339 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 111. [7-ベンジル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イル] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 20 ヨウ化メチルの代わりにブロモ酢酸エチルを用いて実施例 109 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 397 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 112. 7-ベンジル-1-(2-メトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 25 ヨウ化メチルの代わりに 2-メトキシエチルブロマイドを用いて実施例 109 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 369 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 113. 7-ベンジル-1-(2-プロピニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりにプロパルギルブロマイドを用いて実施例 109 と同様に  
5 処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 349 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 114. 7-ベンジル-1-シアノメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

ヨウ化メチルの代わりにブロモアセトニトリルを用いて実施例 109 と同様に  
10 処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 350 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 115. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

15 a) 2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル

2-ブロモ-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル [CAS No 50847-09-1] 16.80 g のエタノール 170 ml 溶液に硫酸 4.56 ml を加え、48 時間加熱還流した。冷却した後、酢酸エチル 500 ml およ  
20 び水 200 ml を加え、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣を N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、炭酸カリウム 14.1 g および 2-ブチニルプロマイド 8.6 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。酢酸エチル 500 ml を加え、水 300 ml で 3 回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液 300 ml で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減  
25 圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (9:1) 溶出分画より、標記化合物 4.09 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.81 (s, 3H) 4.47 (q, J=7.2Hz, 2H) 5.16 (s, 2H)

b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1  
H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステ

5 ル

2-ブロモ-3-(2-ブチニル)-5-シアノ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル 4.09 g をピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7.70 g と混合し、150℃に加熱した。50分攪拌し、反応混合物をトルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサ

10 ン-酢酸エチル (2:1) 溶出分画より、標記化合物 4.47 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.08-3.13 (m, 4H) 3.57-3.61 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H)

c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバ

15 モイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-4-シアノ-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.

80 g のエタノール 20 ml 溶液に硫化アンモニウム 50% 水溶液 5 ml を加え、  
20 14 時間 60℃で加熱した。酢酸エチル 100 ml および水 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサ-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 0.58 g を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.12-3.16 (m,

4H)

3.54-3.59 (m, 4H) 4.44 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.89 (q, J=2.3Hz, 2H) 7.41 (br. s, 1H) 8.88 (br. s, 1H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスル

5 ファニルカルボニイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1  
-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.58 g のジクロロメタン 20 ml 溶液にテトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウム 0.235 を加え、室温で 18 時間攪拌した。ジクロロメタン 50 ml を加え、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 0.55 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

15 δ 1.41 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.47 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.39 (s, 3H)  
3.12-3.16 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H) 4.42 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz, 2H)

e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスル  
ファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステル

20 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルスルファ  
ニルカルボニイミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カ  
ルボン酸 t-ブチルエステル 0.55 g のエタノール 30 ml 溶液に 2N 塩酸  
水溶液 5 ml を加え、5 時間 60℃ で加熱した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸  
エチル 25 ml および 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた。水層を酢酸エチル  
25 25 ml で抽出し、有機層を合わせ、1N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を含ん  
でいる塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで

乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解し、トリ  
エチルアミン 0.10 ml および二炭酸ジ-*t*-ブチル 0.256 g を加え、室  
温で 15 時間攪拌した。酢酸エチル 25 ml を加え、0.1N 塩酸 10 ml、水素

- 5 順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1) 溶出分  
画より、標記化合物 0.15 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.43 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.40 (s, 3H)  
10 3.16-3.20 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.35 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.80 (q, J=2.3Hz,  
2H)

f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ  
メチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブ  
チルエステル

- 15 0℃で 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-メチルス  
ルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カル  
ボン酸 *t*-ブチルエステル 0.265 g のエタノール 8 ml 溶液に酢酸水銀  
(II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム 0.090 を加え、室温で 4  
時間攪拌した。更に酢酸水銀 (II) 0.187 g および水素化ほう素ナトリウム  
20 0.090 を加えた後、15 時間室温で攪拌した。酢酸エチル 100 ml および  
0.5N 塩酸 50 ml を加え、有機層を水 50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶  
液 50 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4 :  
1) 溶出分画より、原料を 0.172 g 回収し、ヘキサン-酢酸エチル (1 : 4)  
25 溶出分画より、標記化合物 0.061 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.42 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.41 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.36 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.75 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H) 4.81 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-

5 1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
テル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.061 g のジクロロメタン 2 ml 溶液に二酸化マンガン 0.120

10 g を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (7:3) 溶出分画より、標記化合物 0.055 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.42 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.23-3.26 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.45 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.89 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 10.36 (s, 1H)

h) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジーン-2-イル] ピペラジーン-1-カル  
ボン酸 t-ブチルエステル

20 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.055 g のエタノール 2.5 ml 溶液にメチルヒドラジン 0.05 ml を加え、80°C で 15 時間、更に 130°C で 14 時間加熱した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸  
25 エチル (1:1) 溶出分画より、標記化合物 0.035 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$



$\delta$  1.52 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H)  
3.85 (s, 3H) 5.09 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.13 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 387.4 ( $\text{MH}^+$ )

i) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジーン-1-イル)-3,

5 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジーン-4-オン トリフルオロ酢酸  
塩

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-  
1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジーン-2-イル] ピペラジーン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステル 0.0351 g のジクロロメタン 0.4 ml 溶液にト  
10 リフルオロ酢酸 0.4 ml を加え、1時間室温で攪拌した。溶媒を濃縮し、残渣  
を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%  
トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.0295 g を得  
た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

15  $\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H)  
5.15 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.20 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 287.09 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 116. 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピ  
ペラジーン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン

20 -4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ [4,  
5-d] ピリダジーン-1-スルホン酸ジメチルアミド

5-ベンジルオキシメチルイミダゾ [4, 5-d] ピリダジーン-4-オン [C  
AS No 82137-50-6] (R. Paul Gagnier, Mic  
25 hael J. Halat and Brian A. Otter Jour  
nal of Heterocyclic Chemistry, 21, p

481, 1984; アル・ポール・ガングニエル、マイケル・ジェー・ハラ  
ト、ブライアン・エイ・オッター ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケ  
ミストリー、21、481頁、1984 ) 3.04 g のジクロロメタン50 m  
l 溶液にトリエチルアミン2.08 g、N, N-ジメチルスルファモイルクロラ  
5 イド2.80 および4-ジメチルアミノピリジン0.22 g を加え、4時間加熱  
還流した。酢酸エチル250 ml を加え、1 N 塩酸水溶液50 ml、炭酸水素ナ  
トリウムの飽和水溶液50 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液50 ml で順次洗  
浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3) 溶出分画より、  
10 標記化合物2.86 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.98 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 8.46  
(s, 1H)

b) 5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ

15 イミダゾ[4, 5-d]ピリダジーン-1-スルホン酸ジメチルアミド

窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  で5-ベンジルオキシメチル-4-オキソ-4, 5-  
ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジーン-1-スルホン酸ジメチルアミド3.  
34 g のテトラヒドロフラン150 ml 溶液にn-ブチルリチウム5.3 ml (2.  
0モルシクロヘキサン溶液) を加え、1時間 $-78^\circ\text{C}$  で攪拌した後、ヘキサクロ  
20 ロエタン3.26 g のテトラヒドロフラン20 ml 溶液を加え、室温まで上温さ  
せた。塩化アンモニウムの5%水溶液25 ml を加え、酢酸エチル50 ml で抽  
出した。有機層を水25 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液25 ml で順次洗浄  
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:3) 溶出分画より、  
25 標記化合物2.31 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.12 (s, 6H) 4.77 (s, 2H) 5.70 (s, 2H) 7.30-7.39 (m, 5H) 8.48 (s, 1H)  
 c) 4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸  
t-ブチルエステル

- 5 窒素雰囲気下、5-ベンジルオキシメチル-2-クロロ-4-オキソ-4, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-1-スルホン酸ジメチルアミド 2.31 g およびピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 4.49 g を 150°C で 2 時間半加熱した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物 1.94 g を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.54-3.58 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 4.68 (s, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.35 (m, 5H) 8.21 (s, 1H) 12.58 (br. s, 1H)

d) 4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペ

15 ラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-(6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.216 g の N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に炭酸カリウム 0.74 g および 2-ブチニルプロマイド 0.078 g を加えた。

- 20 16 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 50 ml を加え、有機層を水 20 ml で三回洗浄し、塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、標記化合物 0.139 g を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.86 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.61-3.66 (m, 4H)

4.72 (s, 2H) 5.10 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.65 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H) 8.18 (s, 1H)

e) 5-ベンジルオキシメチル-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジニン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン ト

## 5 リフルオロ酢酸塩

4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.0073 g を実施例 115 i) と同様に処理し、精製して、標記化合物 0.0043 g を得た。

## 10 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.83 (t, J=2.3Hz, 2H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 4.69 (s, 2H) 5.15 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.64 (s, 2H) 7.17-7.32 (m, 5H) 8.20 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 393.28 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 117. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジニン-1-イル)-3,

## 15 5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

窒素雰囲気下、4-[6-ベンジルオキシメチル-1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.123 g のジクロロメタン 8 ml 溶液を -78℃ に冷却し、三塩化ほう素 1.9 ml (1.0 モルジクロロメタン溶液) を加えた。-78℃ で 5 時間攪拌した後、ジクロロメタン-メタノールの 1:1 混合溶媒 10 ml を加え、-78℃ で更に 2 時間攪拌した後、室温まで上温させた。溶媒を減圧濃縮し、メタノール 10 ml を加えた後、再び減圧濃縮した。残渣をピリジン 3 ml に溶解し、2 時間過熱還流した。この

25 溶液 0.3 ml を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製

し、標記化合物 0: 005 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.21 (s, 1H)

5 MS  $m/e$  (ESI) 273.16 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 118 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 200 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 2.0 ml に溶解し、サリチルアミド 85 mg、炭酸カリウム 129 mg を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、5.0 ml の水を加えた。室温で1時間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エーテルにて洗浄し、標記化合物を 221 mg (89%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )

20  $\delta$  1.43 (s, 9H) 1.79 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H) 3.23-3.27 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 3.48-3.52 (m, 4H) 4.95 (q,  $J=2.5\text{Hz}$ , 2H) 6.59 (td,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H) 6.63 (dd,  $J=8.0, 1.0\text{Hz}$ , 1H) 7.14 (ddd,  $J=8.0, 7.5, 2.0\text{Hz}$ , 1H) 7.80 (dd,  $J=7.5, 2.0\text{Hz}$ , 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 522 ( $\text{MH}^+$ )

b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド 塩酸塩

25

4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メ  
チル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-  
1-カルボン酸 t-ブチルエステル 210mg にメタノール 3.5ml、4N  
塩酸-酢酸エチル溶液を 2.1ml 加えた。室温にて 4 時間攪拌後、反応液に窒  
5 素ガスを吹き付けて濃縮した。得られた残渣をエタノール、酢酸エチルで洗浄し  
て、標記化合物を 177mg (96%) 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.28-3.32 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.54-3.58 (m, 4H) 5.04  
(q, 2.3Hz, 2H) 6.96 (br. t, J=7.0Hz, 1H) 6.99 (br. d, J=8.0Hz, 1H) 7.46 (ddd,  
10 J=8.0, 7.0, 1.5Hz, 1H) 7.93 (br. d, J=8.0Hz, 1H)

MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>-HCl)

実施例 119 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジーン-1-  
イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン

a) 5-メチル-1-トリチル-1,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピ  
15 リダジン-4-オン

室温で 5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-  
オン [CAS No 76756-58-6] (Shih-Fong Chen  
and Raymond P. Panzica Journal of O  
rganic Chemistry 46, p2467, 1981; シー・  
20 フォング・チェン、レーモンド・ピー・パンジカ ジャーナル・オブ・オーガニ  
ック・ケミストリ 46, 2467 頁, 1981) 78.8g をジクロロメ  
タン 2.5l に懸濁させ、トリエチルアミン 78.8 を加えた。トリチルクロラ  
イド 176g を加え、3 時間攪拌した。酢酸エチル 7.5l を加え、水 3l およ  
び塩化ナトリウムの飽和水溶液 3l で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
25 し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘ  
キサーン-酢酸エチル (20:80 から 0:100) 溶出分画より、標記化合物 1

36. 5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  3.79 (s, 3H) 6.92 (s, 1H) 7.07-7.13 (m, 6H) 7.32-7.40 (m, 9H) 7.87 (s, 1H)

- 5 b) 2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

窒素の雰囲気下、 $-75^\circ\text{C}$ で5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン68.3 gのテトラヒドロフラン41溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド220 ml (1.0モルテトラヒドロフラン溶液)を加え、 $-75^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した後、ヘキサクロエタン82.3 gのテトラヒドロフラン200 ml溶液を加え、 $-20^\circ\text{C}$ まで昇温させた。塩化アンモニウムの5%水溶液5 lを加え、酢酸エチル4 lで抽出した。有機層を水5 lおよび塩化ナトリウムの飽和水溶液5 lで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を *t*-ブチルメチルエーテル150 mlに懸濁させ、濾取し、*t*-ブチルメチルエーテル100 mlで二回洗浄した。標記化合物69.7 gを得た。

10

15

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  3.78 (s, 3H) 5.81 (s, 1H) 7.25-7.27 (m, 6H) 7.28-7.38 (m, 9H)

- 20 c) 4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン69.7 gとピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル153.4 gを混ぜ、窒素の雰囲気下で攪拌しながら $100^\circ\text{C}$ まで加熱した。反応液が回転しやすくなったら温度を $150^\circ\text{C}$ まで上げ、この温度で1時間反応させた。反応液を冷却した後、*t*-ブチルメチルエーテル250 ml

25

に分散させ、懸濁物を濾取した。 *t*-ブチルメチルエーテル 200 ml で 2 回、水 200 ml で 3 回、また再び *t*-ブチルメチルエーテル 200 ml で 2 回洗浄し、乾燥した後、標記化合物 50.3 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 5 δ 1.50 (s, 9H) 3.56-3.62 (m, 4H) 3.73-3.80 (m, 4H) 3.87 (s, 3H) 8.16 (s, 1H) 12.65 (br. s, 1H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

- 10 窒素雰囲気下、15℃で4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 88.4 g の N, N-ジメチルホルムアミド 5.5 l 溶液に炭酸カリウム 43.9 g および 2-ブチニルブロマイド 27.8 ml を順次加えた。反応液を室温で 22 時間攪拌した後、水 10 l に注ぎ、酢酸エチル 5
- 15 l で抽出した。有機層を水 5 l で 2 回、塩化ナトリウムの飽和水溶液 5 l で順次洗浄し、水層を酢酸エチル 3 l で 2 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2 から 3:7) 溶出分画より、標記化合物 54.3 g を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.52 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.38-3.42 (m, 4H) 3.61-3.64 (m, 4H) 3.85 (s, 3H) 5.09 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 1H)

e) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,

25 5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-



1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステル 54. 3 g のジクロロメタン 200 ml 溶液にトリフ  
ルロ酢酸 200 ml を加え、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣を酢  
酸エチル 500 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 10% 水溶液 1 l を少しずつ  
5 加えた。追加後、酢酸エチル 1 l および水酸化ナトリウム 5 N 水溶液 500 ml  
を加え、有機層を分取した。その後さらに水層をジクロロメタン 1 l で5回抽出  
した。有機層を合わせ、水酸化ナトリウム 2 N 水溶液 500 ml で洗浄し、無水  
硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶し、標  
記化合物 30. 5 g の結晶を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.05-3.09 (m, 4H) 3.38-3.44 (m, 4H) 3.85 (s, 3H)  
5.06 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.13 (s, 3H)

実施例 119-2. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン ト

15 ルエン-4-スルホン酸塩

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-  
-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン 98. 7 mg をエタノ  
ール 1 ml に溶解し攪拌下、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 101 mg のエタノ  
ール 1 ml 溶液を加え、氷冷下2時間攪拌した。析出物を濾取し、50℃で1時

20 間減圧乾燥し標記化合物 153. 2 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (t, J= 2 Hz, 3H) 2.27 (s, 3H) 3.25-3.35 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H)  
3.70 (s, 3H) 5.13 (d, J= 2 Hz, 2H) 7.10 (d, J= 8 Hz, 2H) 7.47 (d, J= 8  
Hz, 2H) 8.25 (s, 1H) 8.79 (br. s, 2H)

25 また、この標記化合物 107. 95 mg を用いてアセトンより再結晶し、標記  
化合物 84. 9 mg の結晶を得た。

実施例 120 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-

5 フルオレン-9-イルメチルエステル

3-カルボキシピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル 5.01 g の tert-ブタノール 10 ml 溶液にジイソプロピルエチルアミン 1.84 g およびジフェニルホスホリルアジド 4.71 g を加え、窒素雰囲気下、60℃で18時間加熱した。反応液を冷却し、酢酸エチル 150 ml を加えた。有機層を 5%硫酸水溶液 100 ml、5%炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml、水 100 ml および塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、標記化合物 1.88 g を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.45 (s, 9H) 1.45-1.72 (m, 3H) 1.82-1.87 (br. s, 1H) 3.09-3.30 (br. s, 2H) 3.58 (br. s, 2H) 3.82-3.98 (br. s, 1H) 4.24 (t, J=7.2Hz, 1H) 4.27-4.48 (br. s, 2H) 4.52-4.59 (br. s, 1H) 7.32 (dd, J=10.3, 10.0Hz, 2H) 7.39 (t, J=10.0Hz, 2H) 7.59 (d, J=10.0Hz, 2H) 7.75 (d, J=10.3Hz, 2H)

20 b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 9H-フルオレン-9-イルメチルエステル 1.88 g のエタノール 250 ml 溶液にジエチルアミン 25 ml を加え、18時間室温で攪拌した。減圧濃縮した後、残渣をトルエン 150 ml およびクエン酸 10%水溶液 100 ml に溶解した。水層を 5N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして、ジクロロメタン 100 ml で2回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標

記化合物 0.79 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.45 (s, 9H) 1.41-1.53 (m, 2H) 1.65-1.72 (m, 1H) 1.79-1.86 (m, 1H)  
2.48-2.56 (m, 1H) 2.64-2.70 (m, 1H) 2.78-2.86 (m, 1H) 3.06 (dd,

5  $J=12.0, 4.0\text{Hz}$ , 1H) 3.48-3.62 (br. s, 1H) 4.71-4.88 (br. s, 1H)

c) 2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 2-クロロ-5-メチル-1-トリチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-  
10 -d]ピリダジン-4-オン 0.020 g およびピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル 0.040 g を混ぜ、窒素の雰囲気下、 $150^\circ\text{C}$  で 1 時間反応させた。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、[1-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]  
15 カルバミン酸 t-ブチルエステル 0.016 g を得た。これの 0.0080 g を N, N-ジメチルホルムアミド 0.6 ml に溶解し、炭酸カリウム 0.0038 g および 2-ブチニルブロマイド 0.003 ml を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル 1 ml および水 1 ml に分散し、有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン 0.5 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えた。  
20 時間後、反応液を濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.0046 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.74-1.80 (br. s, 1H) 1.82 (br. s, 3H) 1.96-2.19 (br. m, 3H) 3.43-3.79 (br. m, 5H) 3.86 (s, 3H) 5.05 (br. d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H) 5.23 (br. d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H) 8.15 (s, 1H)

実施例 121    2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-5-メチル-3-  
(3-メチル-2-ブテニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリ  
ダジン-4-オン    トリフルオロ酢酸塩

[1-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,  
 5 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-3-イル]-カルバミン酸    t-  
 ブチルエステル 0.0080 g および 4-ブロモ-2-メチル-2-ブテン 0.  
 004 ml を用いて実施例 120 と同様に標記化合物 0.0034 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.66-1.74 (br. s, 1H) 1.76 (s, 3H) 1.80 (s, 3H) 1.96-2.20 (br. m, 3H)  
 10 3.20-3.79 (br. m, 5H) 3.85 (s, 3H) 4.90-5.05 (m, 2H) 5.37-5.42 (m, 1H) 8.15  
 (s, 1H)

実施例 122. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-(2-カルバモイルフェノキシ)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 53.0 g をトリフルオロ酢酸 160 ml に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 1250 ml を滴下し、室温にて 1 時間 50 分攪拌した。白色沈殿物をろ別、得られた白色固体を水、エタノールにて洗浄し、60℃で一晩乾燥し標記化合物を 42.8 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.82-2.86 (m, 4H) 3.18-3.22 (m, 4H) 3.36 (s, 3H) 4.91 (q, 2.4Hz, 2H) 6.58 (td, J=8.4, 1.2 Hz, 1H) 6.63 (dd, J=8.0, 0.8Hz, 1H) 7.14 (ddd, J=8.0, 7.2, 2.0Hz, 1H) 7.80 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H)

- 15 MS m/e (ESI) 422 (MH<sup>+</sup>)

実施例 123. 7-(2-ブチニル)-2-(3-ヒドロキシプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジーン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、3-メルカプト-1-プロパノール 20 μl、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣に 5 N 塩酸水溶液 0.5 ml を加え、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記

化合物 3. 15 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 124. 7-(2-ブチニル)-2-(2-ヒドロキシプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプロ

5 ン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 123 において、3-メルカプト-1-プロパノールの代わりに、1-メルカプト-2-プロパノールを用いて実施例 123 と同様に処理し、標記化合物 1. 70 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

10 実施例 125. 7-(2-ブチニル)-2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロ  
ロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 123 において、3-メルカプト-1-プロパノールの代わりに、3-メルカプト-1, 2-プロパンジオールを用いて実施例 123 と同様に処理し、

15 標記化合物 2. 63 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 126. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

20 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、3-メルカプトプロピオン酸 20  $\mu$ l、炭酸カリウム 6 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。

25 有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.40 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル

ー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.60 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 391 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

5 実施例 127. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、2-メルカプトプロピオン酸を用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 6.10 mg を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 391 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 128. 2-s-ブチルスルファニル-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

15 実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、ブタン-2-チオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 4.68 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 129. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-プロピルスルファニル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、プロパン-1-チオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 4.61 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 130. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-シクロペンチルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、シクロペンタンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 5. 1 5 m g を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 387 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 1 3 1. 7-(2-ブチニル)-2-ドデシルスルファニル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 1 2 6 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、ドデカン-1-チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 4. 9 6 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 487 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 1 3 2. 2-(2-アミノエチルスルファニル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-

15 オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、2-アミノエタンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 3. 9 8 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 362 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 1 3 3. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(チオフェン-2-イルスルファニル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 1 2 6 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、チオフェン-2-チオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 5. 1 1 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 401 ( $MH^+-CF_3COOH$ )



実施例 134. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルスルファニル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

5 実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-チオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 2. 54 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 386 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 135. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリジン-4-イルスルファニル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、ピリジン-4-チオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 0. 77 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 396 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

15 実施例 136. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェニルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、ベンゼンチオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 1. 44 mg を得た。

20 MS *m/e* (ESI) 395 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 137. (R)-2-アミノ-3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル] プロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、L-システインを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 4. 38 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 406 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 138. 7-(2-ブチニル)-2-(2-メチルプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 5 実施例 126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、2-メチル  
プロパン-1-チオールを用いて実施例 126と同様に処理し、標記化合物 4.  
52 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 375 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 10 実施例 139. 7-(2-ブチニル)-2-(1,2-ジメチルプロピルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、3-メチル  
ブタン-2-チオールを用いて実施例 126と同様に処理し、標記化合物 3. 0  
3 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 389 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 15 実施例 140. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピリミジン-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 実施例 126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、ピリミジン  
-2-チオールを用いて実施例 126と同様に処理し、標記化合物 3. 60 mg  
を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 397 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 141. 7-(2-ブチニル)-2-(1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 25 実施例 126において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、1H-イミ  
ダゾール-2-チオールを用いて実施例 126と同様に処理し、標記化合物 5.

75 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 385 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 142. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(チアゾール-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン

5 -6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、チアゾール-2-チオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 3.86 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 402 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

10 実施例 143. 7-(2-ブチニル)-2-(フラン-2-イルメチルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、(フラン-2-イル)メタンチオールを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 4.

15 84 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 399 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 144. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

20 実施例 126 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、2-メルカプトアセトアミドを用いて実施例 126 と同様に処理し、標記化合物 1.86 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 376 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 145. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(チオフェン-2-イルメチルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、(チオフェン-2-イル) メタンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 3. 3 5 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 415 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例 1 4 6. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-[1-(チオフェン-2-イル) エチルスルファニル]-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 6 において、3-メルカプトプロピオン酸の代わりに、1-(チオフェン-2-イル) エタンチオールを用いて実施例 1 2 6 と同様に処理し、標記化合物 0. 5 1 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 429 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 1 4 7. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステル 5 m g を 1-メチル-2-ピロリドン 0. 1 5 m l に溶解し、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオール 1 0 m g、炭酸カリウム 8 m g を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0. 4 0 m l に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3. 7 5 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 399 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 25 実施例 1 4 8. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(4-メチルピリジン-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒ

ドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、4-メチルピリミジン-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 4.00 mg を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 411 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 149. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(ピラジン-2-イルスルファニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、ピラジン-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 4.00 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 411 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 150. 2-(ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロ

15 プリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、ベンゾチアゾール-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 0.07 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 452 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 151. 2-(1H-ベンツイミダゾール-2-イルスルファニル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、1H-ベンツイミダゾール-2-チオールを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 3.18 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 435 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 1 5 2. 2 - (5 - アミノ - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル  
スルファニル) - 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 -  
イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールを代  
5 わりに、5 - アミノ - [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - チオールを用いて実  
施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 3. 6 2 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 418 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

10 実施例 1 5 3. 6 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 -  
(ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルスルフ  
アニル] ニコチン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールを代  
わりに、6 - メルカプトニコチン酸を用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記  
化合物 1. 0 1 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

15 実施例 1 5 4. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (4 - メトキシフェニルスルファ  
ニル) - 1 - メチル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン  
- 6 - オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールを代  
わりに、4 - メトキシベンゼンチオールを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、  
20 標記化合物 4. 1 4 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 1 5 5. 7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2 - (4 - ニトロフェニ  
ルスルファニル) - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン -  
6 - オン トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 1 4 7 において、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - チオールを代  
わりに、4 - ニトロベンゼンチオールを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標

記化合物 1. 52 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 440 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 156. N-[2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-  
8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルス  
 5 ルファニル] エチル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代  
 わりに、N-(2-メルカプトエチル) アセトアミドを用いて実施例 147 と同  
 様に処理し、標記化合物 2. 39 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

10 実施例 157. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(5-メチル-[1,  
3,4] チアジアゾール-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イ  
ル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代  
 わりに、5-メチル-[1,3,4] チアジアゾール-2-チオールを用いて実

15 施例 147 と同様に処理し、標記化合物 1. 24 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 417 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 158. 7-(2-ブチニル)-2-(4,6-ジメチルピリミジン-  
2-イルスルファニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7  
-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

20 実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールの代  
 わりに、4,6-ジメチルピリミジン-2-チオールを用いて実施例 147 と同  
 様に処理し、標記化合物 3. 11 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 159. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(4-メチルチアゾ  
 25 ール-2-イルスルファニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒ  
ドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、4-メチルチアゾール-2-チオールを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 4. 0 1 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 416 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例 1 6 0. 2-(ベンツオキサゾール-2-イルスルファニル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、ベンツオキサゾール-2-チオールを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 0. 8 4 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 1 6 1. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-([1, 3, 4]チアジアゾール-2-イルスルファニル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 実施例 1 4 7 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、[1, 3, 4]チアジアゾール-2-チオールを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 1. 9 5 m g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 403 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 1 6 2. 2-アリルスルファニル-7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 1 4 7 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代わり、アリルメルカプタンを用いて実施例 1 4 7 と同様に処理し、標記化合物 2. 8 5 m g を得た。

- 25 MS  $m/e$  (ESI) 359 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 1 6 3. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(3-メチルスルフ



アニルフェニルアミノ) - 8 - (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプ  
リン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チオールに代  
わりに、3-メチルスルファニルフェニルアミンを用いて実施例 147 と同様に

5 処理し、標記化合物 1. 32 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 164. 7 - (2-ブチニル) - 1-メチル-8 - (ピペラジン-1-  
イル) - 2 - (チオモルフォリン-4-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-  
オン トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チ奥ールの代  
わりに、チオモルフォリンを用いて実施例 147 と同様に処理し、標記化合物 5.  
33 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 388 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 165. 2 - [7 - (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-8 -  
15 (ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルフ  
アニル] - 2-メチルプロピオン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 147 において、1-メチル-1H-イミダゾール-2-チ奥ールの代  
わりに、2-メルカプト-2-メチルプロピオン酸を用いて実施例 147 と同様  
に処理し、標記化合物 1. 63 mg を得た。

20 MS  $m/e$  (ESI) 405 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 166. 7 - (2-ブチニル) - 2 - (N-イソプロピルメチルアミノ)  
- 1-メチル-8 - (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-  
オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7  
25 -ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ  
ルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0. 15 ml に溶解し、N-イ

5 ソプロピルメチルアミン 30  $\mu$  l を加えた。80℃にて12時間攪拌した後、窒素ガスを吹き付けて反応液を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸 0.60 ml に溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 1.66 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 358 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 167. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]  
ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

10 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.2 ml に溶解し、3-シアノフェノール 5 mg、水素化ナトリウム 8 mg を加え、90℃にて3時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラ  
15 フィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 1.02 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 168. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]  
ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例 167 において、3-シアノフェノールの代わりに、4-シアノフェノールを用いて実施例 167 と同様に処理し、標記化合物 2.76 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 169. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-(3-トリルオキシ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリ

フルオロ酢酸塩

実施例 167 において、3-シアノフェノールの代わりに、3-メチルフェノールを用いて実施例 167 と同様に処理し、標記化合物 3.14 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例 170. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-メチルスルファニルフェノキシ)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 167 において、3-シアノフェノールの代わりに、2-メチルスルファニルフェノールを用いて実施例 167 と同様に処理し、標記化合物 3.50 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 171. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]  
安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

- 15 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5 mg、3-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル 10 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 8 mg を加えた。90°C にて 3 時間攪拌し、反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をエタノール 0.4 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml に溶解し、50°C にて終夜攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、標記化合物 1.09 mg を
- 25 得た。

MS  $m/e$  (ESI) 423 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 172. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 171 において、3-ヒドロキシ安息香酸の代わりに、4-ヒドロキシ

- 5 安息香酸 エチルエステルを用いて実施例 171 と同様に処理し、標記化合物 1. 55 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 423 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 173. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-(2-トリルオキシ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリ

- 10 フルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.2 ml に溶解し、2-メチルフェノール 5 mg、炭酸カリウム 8 mg を加え、90℃にて5時間攪拌した。

- 15 反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.40 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 174. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-2-(4-トリルオキシ)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2-メチルフェノールの代わりに、4-メチルフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 3.95 mg を得た。

- 25 MS  $m/e$  (ESI) 393 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 175. 7-(2-ブチニル)-2-(2-メトキシフェノキシ)-1

－メチル－8－（ピペラジン－1－イル）－1，7－ジヒドロプリン－6－オン  
トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2－メチルフェノールの代わりに、2－メトキシフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 5.24 mg を得た。

5 MS *m/e* (ESI) 409 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 176. 7－（2－ブチニル）－2－（3－メトキシフェノキシ）－1  
－メチル－8－（ピペラジン－1－イル）－1，7－ジヒドロプリン－6－オン  
トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 173 において、2－メチルフェノールの代わりに、3－メトキシフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 2.84 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 409 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 177. 7－（2－ブチニル）－2－（4－メトキシフェノキシ）－1  
－メチル－8－（ピペラジン－1－イル）－1，7－ジヒドロプリン－6－オン  
トリフルオロ酢酸塩

15 実施例 173 において、2－メチルフェノールの代わりに、4－メトキシフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 5.61 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 409 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 178. 4－〔7－（2－ブチニル）－1－メチル－6－オキソ－8－  
（ピペラジン－1－イル）－6，7－ジヒドロ－1H－プリン－2－イルオキシ〕

20 ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2－メチルフェノールの代わりに、4－ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 4.21 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 458 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

25 実施例 179. 4－〔7－（2－ブチニル）－1－メチル－6－オキソ－8－  
（ピペラジン－1－イル）－6，7－ジヒドロ－1H－プリン－2－イルオキシ〕

－3－メトキシベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2－メチルフェノールの代わりに、4－ヒドロキシ－3－メトキシベンゾニトリルを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 4. 24 mg を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 434 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 180. 2－[7－(2－ブチニル)－1－メチル－6－オキソ－8－(ピペラジン－1－イル)－6, 7－ジヒドロ－1H－プリン－2－イルオキシ]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 173 において、2－メチルフェノールの代わりに、2－シアノフェノールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 5. 26 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 404 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 181. 4－[7－(2－ブチニル)－1－メチル－6－オキソ－8－(ピペラジン－1－イル)－6, 7－ジヒドロ－1H－プリン－2－イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

15 実施例 173 において、2－メチルフェノールの代わりに、4－ヒドロキシベンツアミドを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 4. 80 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 182. 2－[7－(2－ブチニル)－1－メチル－6－オキソ－8－(ピペラジン－1－イル)－6, 7－ジヒドロ－1H－プリン－2－イルオキシ]安息香酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2－メチルフェノールの代わりに、2－ヒドロキシ安息香酸 エチルエステルを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 4. 38 mg を得た。

25 MS  $m/e$  (ESI) 451 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 183. 7－(2－ブチニル)－1－メチル－8－(ピペラジン－1－

イル) - 2 - (ピリミジン-2-イルオキシ) - 1, 7-ジヒドロプリン-6-  
オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 173 において、2-メチルフェノールの代わりに、ピリミジン-2-  
オールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 1. 12 mg を得た。

5 MS *m/e* (ESI) 381 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 184. 7 - (2-ブチニル) - 2 - (4, 6-ジメチルピリミジン-  
2-イルオキシ) - 1-メチル-8 - (ピペラジン-1-イル) - 1, 7-ジヒ  
ドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 173 において、2-メチルフェノールの代わりに、4, 6-ジメチル  
ピリミジン-2-オールを用いて実施例 173 と同様に処理し、標記化合物 0.  
66 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 409 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 185. 3 - [7 - (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-8 -  
(ピペラジン-1-イル) - 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

15 ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4 - [7 - (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-  
ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ  
ルエステル 6 mg、3-ヒドロキシ安息香酸 エチルエステル 10 mg を N-メ  
チルピロリドン 0. 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加えた。90°C にて  
20 3 時間攪拌し、反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を  
濃縮し、残渣をアンモニア (7 N メタノール溶液) 1. 0 ml に溶解し、50°  
C にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮  
した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相  
(0. 1 % トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 1. 91  
25 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 422 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 186. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]-3,5-ジメチル安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.2 ml に溶解し、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル安息香酸 8 mg、炭酸カリウム 8 mg を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 2.71 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 451 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 187. 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]-3-フルオロ安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

- 15 実施例 186 において、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル安息香酸の代わりに、3-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸を用いて実施例 186 と同様に処理し、標記化合物 3.49 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 441 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 188. [4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

- 実施例 186 において、4-ヒドロキシ-3,5-ジメチル安息香酸の代わりに、(4-ヒドロキシフェニル)酢酸を用いて実施例 186 と同様に処理し、標記化合物 3.45 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 437 ( $MH^+-CF_3COOH$ )



実施例 189. [2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-  
-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキ  
シ]フェニル]酢酸 トリフルオロ酢酸塩

5 実施例 186 において、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル安息香酸の代わりに、(2-ヒドロキシフェニル)酢酸を用いて実施例 186 と同様に処理し、標記化合物 1.34 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 437 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

10 実施例 190. 2-(2-アセチルフェノキシ)-7-(2-ブチニル)-1-  
-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

実施例 186 において、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル安息香酸の代わりに、1-(2-ヒドロキシフェニル)エタノンを用いて実施例 186 と同様に処理し、標記化合物 1.99 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

15 実施例 191. 7-(2-ブチニル)-2-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-  
-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-  
オン トリフルオロ酢酸塩

20 実施例 186 において、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル安息香酸の代わりに、2, 6-ジフルオロフェノールを用いて実施例 186 と同様に処理し、標記化合物 5.26 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 415 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 192. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ペンタフルオロフェ  
ノキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン ト  
リフルオロ酢酸塩

25 実施例 186 において、4-ヒドロキシ-3, 5-ジメチル安息香酸の代わりに、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノールを用いて実施例 186 と同

様に処理し、標記化合物 5.61 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 469 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 193. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-[4-(ピロリジン-1-カルボニル)フェノキシ]-1,7-ジ

5 ヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 30 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 1 ml に溶解し、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジン 15 mg、炭酸カリウム 11 mg を加え、10

10 0℃にて 2.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解して濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 23.7 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 476 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

15

実施例 194. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]-N-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

20 2-ヒドロキシ-N-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ベンツアミドを用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 3.05 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 533 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 195. 5-アセチル-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-

25 2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わ

りに、5-アセチルサリチルアミドを用いて、実施例193と同様に処理し、標記化合物0.82mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 464 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

5 実施例196. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルファニル]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、チオサリチル酸を用いて、実施例193と同様に処理し、標記化合物0.70mgを得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 439 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例197. 6-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]ニコチンアミド トリフルオロ酢酸塩

15 実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、6-アミノニコチンアミドを用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物1.43mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例198. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ピリジン-2-カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、3-ヒドロキシピコリンアミドを用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物1.44mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 423 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例199. N-t-ブチル-2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン

ー2-イルアミノ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、2-アミノ-N-t-ブチルベンツアミドを用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物0.87mgを得た。

5 MS *m/e* (ESI) 477 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例200、201. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

10 実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、2-アミノベンツアミドを用いて実施例193と同様に処理し、極性側標記化合物1.36mg、非極性側標記化合物0.39mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 477 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例202. N-[3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル

15 オキシ] フェニル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、3-アセトアミドフェノールを用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物10.79mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 436 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

20 実施例203. N-[4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] フェニル] アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

25 実施例193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル) ピロリジンの代わりに、4-アセトアミドフェノールを用いて実施例193と同様に処理し、標記化合物11.38mgを得た。

MS *m/e* (ESI) 436 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 204. 2-[N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ  
-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]  
メチルアミノ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わ  
5 りに、N-メチルアントラニル酸を用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化  
合物 3.48 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 436 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 205. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-  
(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

10 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わ  
りに、サリチル酸を用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物 25.75  
mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 423 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

15 実施例 206. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-  
(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルアミノ]  
ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 193 において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わ  
りに、2-アミノベンゼンスルホンアミドを用いて実施例 193 と同様に処理し、  
20 標記化合物 0.91 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 457 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 207. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-  
(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルスルフ  
アニル]安息香酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

25 実施例 193 において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わ  
りに、チオサリチル酸エチルを用いて実施例 193 と同様に処理し、標記化合物

0.66 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 467 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 208. 3-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

5 ピリジン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、3-ヒドロキシピコリン酸を用いて実施例 193と同様に処理し、標記化合物 4.36 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 424 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

10 実施例 209. N[2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]フェニル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 193において、1-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピロリジンの代わりに、2-アセトアミドフェノールを用いて実施例 193と同様に処理し、標記

15 化合物 0.126 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 210. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジーン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]-N,N-ジメチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 20 サリチル酸 100 mg とジメチルアミン 2 モルテトラヒドロフラン溶液 0.76 ml を N,N-ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、ジエチルシアノホスホネート 109  $\mu$ l、トリエチルアミン 250  $\mu$ l を加え、室温で 5.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣の 3 分の 1 量に 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-
- 25 -6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 20 mg、炭酸カリウム、1-メチル-2-ピロリドン 1 ml

を加え、150℃にて1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解して濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物1.06mgを得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 450 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例211. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-[2-(チアゾリジン-3-カルボニル)フェノキシ]-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例210において、ジメチルアミンの代わりに、チアゾリジンを用いて実

10 施例210と同様に処理し、標記化合物2.10mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 494 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例212. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-[2-(ピロリジン-1-カルボニル)フェノキシ]-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

15 実施例210において、ジメチルアミンの代わりに、ピロリジンを用いて実施例210と同様に処理し、標記化合物6.86mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 476 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例213. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-[2-(モルホリン-4-カルボニル)フェノキシ]-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

20 実施例210において、ジメチルアミンの代わりに、モルホリンを用いて実施例210と同様に処理し、標記化合物3.63mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 492 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例214. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

実施例 2 1 5. [7-(2-ブチニル)-2-シアノメチル-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-2-イル] アセトニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をアセトニトリル 0.8 ml に溶解し、水素化ナトリウム 8 mg を加え、60℃にて3時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 1.85 mg（実施例 2 1 4）、2.20 mg（実施例 2 1 5）を得た。

（実施例 2 1 4）MS  $m/e$  (ESI) 326 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

（実施例 2 1 5）MS  $m/e$  (ESI) 367 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 15 実施例 2 1 6. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-オキソプロピル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をアセトン 0.8 ml に溶解し、水素化ナトリウム 8 mg を加え、60℃にて3時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 1.17 mg を得た。
- MS  $m/e$  (ESI) 343 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 25 実施例 2 1 7. 7-(2-ブチニル)-2-エチニル-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸



## 塩

- トリメチルシリルアセチレン  $50 \mu\text{l}$  をテトラヒドロフラン  $1.0 \text{ ml}$  に溶解し、*n*-ブチルリチウム ( $1.56 \text{ M}$  ヘキサン溶液)  $0.27 \text{ ml}$  を  $-78^\circ\text{C}$  で加えた。  $0^\circ\text{C}$  で  $15$  分攪拌後、反応液にテトラヒドロフラン  $1.0 \text{ ml}$  に溶解した
- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1*H*-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル  $10 \text{ mg}$  を加えた。室温で  $30$  分攪拌後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をメタノール  $1.0 \text{ ml}$  に溶解し、炭酸カリウム  $10 \text{ mg}$  を加えた。室温で  $1$  時間攪拌後、
- 10 反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 ( $0.1\%$  トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物  $1.06 \text{ mg}$  を得た。

MS  $m/e$  (ESI)  $311 (\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH})$

- 15 実施例 218. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-2-(プロパン-2-スルフィニル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1*H*-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル  $6 \text{ mg}$  を 1-メチル-2-ピロリドン  $0.15 \text{ ml}$  に溶解し、2-プロパンチオール  $20 \mu\text{l}$ 、炭酸カリウム  $6 \text{ mg}$  を加え、室温にて  $5$  時間攪拌した。
- 反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をジクロロメタン  $0.30 \text{ ml}$  に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却した。これに *m*-クロロ過安息香酸  $5 \text{ mg}$  を加え、 $-78^\circ\text{C}$  にて  $15$  分攪拌した。
- 25 反応液に亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、有機層を濃縮した。この残渣をトリフルオロ酢酸  $0.40 \text{ ml}$  に溶解し、窒素ガスを

吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物0.89mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 377 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例219. N-アセチル-N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mgを20%アンモニア水溶液0.2mlに溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をピリジン0.4mlに溶解し、無水酢酸0.05mlを加え、室温にて48時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物1.49mgを得た。
- 10
- 15

MS  $m/e$  (ESI) 386 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例220. N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]アセトアミド トリフルオロ酢酸塩

- 20 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mgを20%アンモニア水溶液0.2mlに溶解し、80℃にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をピリジン0.4mlに溶解し、無水酢酸0.05mlを加え、室温にて48時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をメタノールに溶解し、炭酸カリウム10mgを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液
- 25

体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物1.36mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 344 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例221. [7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-

5 ペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ア

セトニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-  
ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチ  
ルエステル8mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、ヒドロ  
10 キシアセトニトリル50 $\mu$ l、水素化ナトリウム5mgを加え、室温にて1時間  
攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮  
し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマ  
トグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）  
を用いた。）にて精製し、標記化合物2.12mgを得た。

15 MS  $m/e$  (ESI) 342 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例222. N-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-

(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル]グア

ニジン トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-  
20 ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチ  
ルエステル7mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15mlに溶解し、グアニ  
ジン10mgを加え、90℃にて12時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をト  
リフルオロ酢酸1.0mlに溶解し、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆  
相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル－水系移動相（0.1%トリ  
25 フルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物3.20mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 344 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 223. 7-(2-ブチニル)-2-メチルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]

5 ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 50 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1.2 ml に溶解し、(2-クロロメトキシエチル) トリメチルシラン 44  $\mu$ l、炭酸カリウム 34 mg を加え、室温にて

- 10 2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 55 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)

- $\delta$  0.07 (s, 9H) 0.97 (t, J=8.4Hz, 2H) 1.49 (s, 9H) 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H)  
15 3.40-3.44 (m, 4H) 3.58-3.62 (m, 4H) 3.71 (t, J=8.4Hz, 2H) 4.92 (q, J=2.4Hz, 2H) 5.67 (s, 2H)

b) 7-(2-ブチニル)-2-メチルスルファニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピ  
20 ペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、メチルメルカプタン (30%、メタノール溶液) 50  $\mu$ l、炭酸カリウム 10 mg を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、  
25 残渣をトリフルオロ酢酸 0.60 ml に溶解し、室温で 5 時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニト

リルー水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.99 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 319 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

5 実施例 224. 7-(2-ブチニル)-2-イソプロピルスルファニル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

実施例 223 において、メチルメルカプタンの代わりに、プロパン-2-チオール ナトリウム塩を用いて実施例 223 と同様に処理し、標記化合物 2.97 mg を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 347 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 225. 2-t-ブチルスルファニル-7-(2-ブチニル)-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

15 実施例 223 において、メチルメルカプタンの代わりに、2-メチル-2-プロパンチオール ナトリウム塩を用いて実施例 223 と同様に処理し、標記化合物 2.99 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 361 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 226. 7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル トリフルオロ

20 酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.15 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 8 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、50℃にて5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸 0.

25

60 ml に溶解し、室温で5時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物1.46 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 298 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

5 実施例 227. 2-[7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル6 mgを1-メチル-2-ピロリドン0.15 mlに溶解し、サリチルアミド8 mg、炭酸カリウム8 mgを加え、100℃にて3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸0.80 mlに溶解し、室温で5時間攪拌後、窒素ガスを吹き付けて濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物2.45 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 408 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 228. 4-[7-(2-ブチニル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 227において、サリチルアミドの代わりに、4-ヒドロキシ安息香酸を用いて実施例 227と同様に処理し、標記化合物1.55 mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 409 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 229. 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルカルボニトリル 塩酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

実施例 96 a で得られた 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、シアン化ナトリウム 10 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 0.3 ml の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水で洗い濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (50% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し標記化合物 6.1 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.83 (s, 3H) 3.50 (s, 4H) 3.58-3.64 (m, 4H) 4.99 (s, 2H) 5.74 (s, 2H) 7.02 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.44 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.55 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.74 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

15 b) 7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル塩酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 6.1 mg、トリフルオロ酢酸 0.2 ml の混合物を室温 20 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を 20-60% メタノール/水 (0.1% 濃塩酸) 溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 5.0 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )

25  $\delta$  1.80 (s, 3H) 3.30 (s, 4H) 3.60-3.70 (m, 4H) 5.09 (s, 2H) 5.60 (s, 2H) 7.27 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.54 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.68 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H) 7.94 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H)

9.36 (br. s, 2H)

実施例 230. 3-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ピリジン-2-カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 7 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.2 ml に溶解し、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミド 8 mg、炭酸カリウム 8 mg を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸
- 10 エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 2.93 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 524 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 15 実施例 231. 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンゼンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 230 において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、4-ヒドロキシベンゼンスルホンアミドを用いて実施例 230 と同様に

- 20 処理し、標記化合物 1.90 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 559 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 232. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 25 実施例 230 において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、2-シアノフェノールを用いて実施例 230 と同様に処理し、標記化合



物 2. 15 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 505 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 233. 4-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン

5 -2-イルオキシ] 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

実施例 230 において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、4-ヒドロキシ安息香酸を用いて実施例 230 と同様に処理し、標記化合物 3. 74 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 524 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

10 実施例 234. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン  
-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 230 において、3-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸アミドの代わりに、サリチルアミドを用いて実施例 230 と同様に処理し、標記化合物 3.

15 74 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 523 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 235. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン  
-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

20 a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カル  
ボン酸 t-ブチルエステル

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1

25 00 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1.2 ml に溶解し、4-シアノベンジルプロマイド 97 mg、炭酸カリウム 68 mg を加えた。室温にて 4 時間攪拌

後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 7 1 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)

- 5  $\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H) 3.43–3.47 (m, 4H) 3.59–3.63 (m, 4H) 4.94 (q,  $J=2.5\text{Hz}$ , 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H) 7.62 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H)

b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]

10 ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 12 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、サリチルアミド 10 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、100℃に

- 15 て12時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 6.69 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 523 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

20 実施例 236. 7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジニン-1-カル

- 25 ボン酸 t-ブチルエステル 12 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、50℃にて2時間攪拌した。反

応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物3.87mgを得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 413 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例237. 4-[7-(2-ブチニル)-2-メチルスルファニル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロプリン-1-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6-  
10 -オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル12mgを1-メチル-2-ピロリドン0.3mlに溶解し、メチルメルカプタン（30%、メタノール溶液）20 $\mu$ l、炭酸カリウム10mgを加え、50℃にて2時間攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、  
15 濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物6.69mgを得た。

MS  $m/e$  (ESI) 434 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例238. 2-[7-(2-ブチニル)-1-(3-シアノベンジル)-6-  
20 6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-6-  
-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

25 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル1

0.0 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1.2 ml に溶解し、3-シアノベンジルブロマイド 9.7 mg、炭酸カリウム 6.8 mg を加えた。室温にて 12 時間攪拌後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物

5 7.1 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H) 4.94 (q, 2.5Hz, 2H) 5.53 (s, 2H) 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H) 7.62 (d, J=8.0 Hz, 2H)

10 b) 2-[7-(2-ブチニル)-1-(3-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カル

15 ボン酸 t-ブチルエステル 1.2 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、サリチルアミド 1.0 mg、炭酸カリウム 1.0 mg を加え、100℃にて 5 時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 8.76 mg を得た。

MS m/e (ESI) 523 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 239. 7-(2-ブチニル)-1-(3-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルカルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

25 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(3-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペラジン-1-カル

- ボン酸 t-ブチルエステル 12 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、50℃にて1時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 4.96 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 413 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例 240. 1-(2-ブチニル)-2-(ピペラジニン-1-イル)-7,8-ジヒドロ-1H,6H-5-オキサ-1,3,4,8a-テトラアザシクロペンタ [b] ナフタレン-9-オン 塩酸塩
- a) 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ) プロピル]-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 実施例 95a で得られた 4-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 20 mg、2-(3-ブロモプロポキシ) テトラヒドロピラン 20  $\mu$ l、無水炭酸カリウム 20 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (70% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標記化合物 8 mg を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.50-1.81 (m, 6H) 1.83 (t,  $J=2$ Hz, 3H) 2.06 (quint,  $J=7$ Hz, 2H) 3.38-3.62 (m, 10H) 3.80-3.90 (m, 2H) 4.34-4.47 (m, 2H) 4.59 (t,  $J=3$ Hz, 1H) 4.92 (q,  $J=2$ Hz, 2H)

- 25 b) 4-[1-(2-ブチニル)-9-オキソ-1,7,8,9-テトラアザシクロペンタ [b] ナフタレン-2-イル] ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブ

チルエステル

4- [7- (2-ブチニル) -2-クロロ-6-オキソ-1- [3- (テトラ  
ヒドロピラン-2-イルオキシ) プロピル] -6, 7-ジヒドロ-1H-プリン  
-8-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、エタノ  
ール 0.2 ml、触媒量のパラトルエンスルホン酸一水和物の混合物を室温で4  
時間攪拌後、無水炭酸カリウム 40 mg を加え、さらに一晩攪拌した。反応液を  
酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を  
薄層クロマトグラフィー (20%メタノール/酢酸エチル) で精製し、標記化合  
物 3 mg を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.82 (t, J=2Hz, 3H) 2.18-2.26 (m, 2H) 3.37-3.43 (m, 4H)  
3.56-3.62 (m, 4H) 4.07 (t, J=6Hz, 2H) 4.43 (t, J=5Hz, 2H) 4.88 (q, J=2Hz,  
2H)

c) 1- (2-ブチニル) -2- (ピペラジン-1-イル) -7, 8-ジヒドロ  
15 -1H, 6H-5-オキサー-1, 3, 4, 8a-テトラアザシクロペンタ [b]  
ナフタレン-9-オン 塩酸塩

4- [1- (2-ブチニル) -9-オキソ-1, 7, 8, 9-テトラアザシク  
ロペンタ [b] ナフタレン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ  
ルエステル 3 mg、トリフルオロ酢酸 0.5 ml の混合物を室温 20 分攪拌した  
20 後濃縮した。残渣を 20-50%メタノール/水 (0.1%濃塩酸) 溶媒を用い  
て逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 2.1 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.79 (s, 3H) 2.08-2.16 (m, 2H) 3.27 (br. s, 4H) 3.44-3.54 (m, 4H) 3.90 (t,  
J=6Hz, 2H) 4.38 (t, J=5Hz, 2H) 4.94 s, 2H) 9.02 (br. s, 2H)

25 実施例 241. 1- (2-ブチニル) -2- (ピペラジン-1-イル) -6,  
7-ジヒドロ-1H-5-オキサー-1, 3, 4, 7a-テトラアザ-s-インダ

セン-8-オン 塩酸塩

実施例 240 において、2-(3-ブロモプロポキシ)テトラヒドロピランの代わりに、2-(2-ブロモエトキシ)テトラヒドロピランを用いて実施例 240 と同様に合成した。

5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.80 (s, 3H) 3.27 (br. s, 4H) 4.19 (t, J=8Hz, 2H) 4.70 (t, J=8Hz, 2H) 4.94 (s, 2H) 9.06 (br. s, 2H)

実施例 242. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ 1H-プリ

10 ン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) 3-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジル  
エステル

15 ピペリジン-3-カルボン酸 エチルエステル 24.3 g、トリエチルアミン 26 ml、酢酸エチル 300 ml の混合物に、氷冷下クロロギ酸ベンジル (30% トルエン溶液) 88 g を 30 分かけて滴下した。反応液をろ過して不溶物を除き、ろ液をさらに少量のシリカゲルを通してろ過、濃縮した。

残渣にエタノール 200 ml、5 モル水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を加え室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水 200 ml を加え、tert-ブチルメチルエーテルで抽出した。この水層に 5 モル塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮し、油状残渣 30.9 g を得た。

この残渣 30 g、ジフェニルリン酸アジド 24.5 ml、トリエチルアミン 15.9 ml、tert-ブタノール 250 ml の混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、さらに 100℃ の油浴中 20 時間加熱攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチル/水で抽出、有機層を薄い炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を 10-20% 酢酸エチル/

ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、さらに酢酸エチルーヘキサンで再結晶し標記化合物 21.4 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.43 (s, 9H) 1.48-1.92 (m, 4H) 3.20-3.80 (m, 5H) 4.58 (br. s, 1H) 5.13 (s, 2H) 7.26-7.40 (m, 5H)

b) ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル

3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル 10 g、10%パラジウム炭素 500 mg、エタノール 100 ml の混合物を水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。触媒をろ過して除き、ろ液を濃縮乾固して標記化合物 6.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.44 (s, 9H) 1.47-1.80 (m, 4H) 2.45-2.60 (m, 1H) 2.60-2.75 (m, 1H) 2.75-2.90 (m, 1H) 3.05 (dd,  $J=3\text{Hz}$ ,  $12\text{Hz}$ , 1H) 3.57 (br. s, 1H) 4.83 (br. s, 1H)

c) [1-[7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル]

15 ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2,6,8-トリクロロ-7H-プリン 1.25 g、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステル 1.0 g、アセトニトリル 10 ml の混合物を室温で 10 分攪拌後、トリエチルアミン 0.63 ml を 10 分かけて滴下、そのまま室温で 30 分攪拌した。反応液を酢酸エチルー水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を t-ブチルメチルエーテル-ヘキサンで結晶化し、標記化合物 1.79 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.43 (s, 9H) 1.60-2.02 (m, 4H) 1.83 (t,  $J=2\text{Hz}$ , 3H) 3.32-3.41 (m, 1H) 3.42-3.52 (m, 1H) 3.67-3.76 (m, 1H) 3.80-3.91 (m, 1H) 4.76-4.90 (m, 3H)

d) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6,7-ジヒドロ



－1H-プリン－8-イル] ピペリジン－3-イル] カルバミン酸 t-ブチル  
エステル

- 5 [1- [7- (2-ブチニル) - 2, 6-ジクロロ-7H-プリン－8-イル]  
ピペリジン－3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 1. 79 g、酢酸ナ  
トリウム 1. 0 g、ジメチルスルホキシド 18 ml の混合物を 120℃の油浴中  
3時間加熱攪拌した。油浴から外し、反応液に水 18 ml を加え室温まで冷却し  
た。結晶をろ過、水洗、t-ブチルメチルエーテル洗いの後乾燥して標記化合物  
1. 59 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 10 δ 1.39 (s, 9H) 1.34-1.88 (m, 4H) 1.78 (s, 3H) 2.81 (t, J=11Hz, 1H) 2.95 (t,  
J=11Hz, 1H) 3.48-3.60 (m, 2H) 3.64 (d, J=6Hz, 1H) 4.90 (s, 2H) 6.94 (d, J=8Hz,  
1H)

- e) [1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1- (2-シアノベンジル) -  
6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン－8-イル] ピペリジン－3-イ  
15 ル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

- [1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ  
－1H-プリン－8-イル] ピペリジン－3-イル] カルバミン酸 t-ブチル  
エステル 100 mg、無水炭酸カリウム 66 mg、2-シアノベンジルプロマイ  
ド 70 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml の混合物を室温で5時間攪拌  
20 した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水  
硫酸マグネシウム乾燥後濃縮した。残渣を50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標記化合物 44. 7 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 25 δ 1.44 (s, 9H) 1.59-1.81 (m, 2H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 1.86-1.94 (m, 2H)  
3.20-3.50 (m, 3H) 3.66 (d, J=7Hz, 1H) 3.86 (br. s, 1H) 4.88-5.06 (m, 3H) 5.72  
(s, 2H) 7.06 (d, J=8Hz, 1H) 7.38 (t, J=8Hz, 1H) 7.51 (t, J=8Hz, 1H) 7.70 (d,

J=8Hz, 1H)

f) [1-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

- 5 [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル 15 mg、シアン化ナトリウム 20 mg、N,N-ジメチルホルムアミド 0.2 ml の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。

- 10 残渣を 50%酢酸エチル/ヘキサン溶媒で薄層クロマトグラフィー (3 回展開) 精製し、標記化合物 10.3 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.44 (s, 9H) 1.52-1.98 (m, 4H) 1.81 (t, J=2Hz 3H) 3.24 (dd, J=7Hz, 12Hz, 1H) 3.30-3.40 (m, 1H) 3.46-3.56 (m, 1H), 3.72 (d, J=12Hz, 1H) 3.86 (br. s, 1H) 4.86-5.10 (m, 3H) 5.73 (s, 2H) 7.00 (d, J=8Hz, 1H) 7.42 (t, J=8Hz, 1H) 7.54 (dt, J=2Hz, 8Hz, 1H) 7.73 (dd, J=2Hz, 8Hz, 1H)

g) 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

- 20 [1-[7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル 10.3 mg、トリフルオロ酢酸 0.2 ml の混合物を 20 分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を 20-80%メタノール/水 (0.1%濃塩酸) 溶媒を用いて逆相カラムクロマトグラフィー精製し、
- 25 標記化合物 8.0 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.60-1.74 (m, 2H) 1.79 (t, J=2Hz, 3H) 1.88-2.03 (m, 2H) 3.14-3.28 (m, 2H) 3.42 (br. s, 1H) 3.52-3.82 (m, 2H) 4.98-5.12 (m, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.26 (d, J=8Hz, 1H) 7.53 (t, J=8Hz, 1H) 7.66 (t, J=8Hz, 1H) 7.93 (d, J=8Hz, 1H) 8.16 (br. s, 3H)

5 実施例 2 4 3. 2-[8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロプリン-1-イルメチル] ベンゾニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 15 mg、無水炭酸カリウム 20 mg、メタノール 0.2 ml の混合物を 3 時間攪拌した。以下、実施例 2 4 2 f、g) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

15  $\delta$  1.58-1.72 (m, 2H) 1.84-1.94 (m, 1H) 1.96-2.04 (m, 1H) 3.08-3.20 (m, 2H) 3.36-3.70 (m, 3H) 3.90 (s, 3H) 4.90-5.02 (m, 2H) 5.32 (s, 2H) 7.20 (d, J=8Hz, 1H) 7.47 (t, J=8Hz, 1H) 7.63 (t, J=8Hz, 1H) 7.87 (d, J=8Hz, 1H) 8.12 (br. s, 3H)

20 実施例 2 4 4. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル

実施例 2 4 2 e) で、2-シアノベンジルプロマイドの代わりに、2-ブロモエチルベンゼンを用いて実施例 2 4 2 e) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  1.44 (s, 9H) 1.58-1.80 (m, 2H) 1.83 (t, J=2Hz, 3H) 1.86-1.94 (m, 2H)  
 3.00-3.06 (m, 2H) 3.20-3.50 (m, 3H) 3.60 (d, J=12Hz, 1H) 3.85 (b. s, 1H)  
 4.42-4.48 (m, 2H) 4.88-5.04 (m, 3H) 7.02-7.34 (m, 5H)

b) 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-6-オ

5 キソ-1-(2-フェニルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カ  
ルボニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニ  
 ルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イ  
 ル] カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例242f、g)と同様

10 に合成した。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.60-1.72 (m, 2H) 1.83 (s, 3H) 1.88-2.06 (m, 3H) 3.04 (t, J=7Hz, 2H)  
 3.35-3.60 (m, 2H) 3.75 (d, J=12Hz, 1H) 4.35 (t, J=7Hz, 2H) 5.09 (s, 2H) 7.18  
 (d, J=7Hz, 2H) 7.22-7.34 (m, 3H) 8.16 (br. s, 3H)

15 実施例245. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニ  
ル)-2-メトキシ-1-(2-フェニルエチル)-1, 7-ジヒドロプリン-  
6-オン 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-1-(2-フェニ  
 ルエチル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イ

20 ル] カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例243と同様に合成し  
 た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  1.56-1.72 (m, 2H) 1.80 (t, J=2Hz, 3H) 1.84-2.04 (m, 2H) 2.85 (t, J=7Hz,  
 2H) 3.08-3.18 (m, 2H) 3.34-3.54 (m, 2H) 3.64 (d, J=12Hz, 1H) 3.83 (s, 3H)  
 25 4.15 (t, J=7Hz, 2H) 4.88-5.02 (m, 2H) 7.16-7.24 (m, 3H) 7.29 (t, J=7Hz, 2H)  
 8.09 (br. s, 3H)

実施例 246. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

a) [1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステル

実施例 242 e) で、2-シアノベンジルブロマイドの代わりに、4-シアノベンジルブロマイドを用いて実施例 242 e) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

10 δ 1.44 (s, 9H) 1.58-1.80 (m, 2H) 1.82 (t, J=2Hz, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H)  
3.18-3.26 (m, 1H) 3.29-3.37 (m, 1H) 3.40-3.48 (m, 1H) 3.65 (d, J=12Hz, 1H)  
3.86 (br. s, 1H) 4.86-5.04 (m, 3H) 5.22 (s, 2H) 7.41 (d, J=8Hz, 2H) 7.62 (d, J=8Hz, 2H)

b) 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-(4-シアノベンジル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例 242 f、g) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.62-1.72 (m, 2H) 1.80 (s, 3H) 1.88-1.96 (m, 1H) 1.98-2.06 (m, 1H)  
3.16-3.26 (m, 2H) 3.41 (br. s, 1H) 3.50-3.80 (m, 2H) 5.07 (s, 2H) 5.49 (s, 2H) 7.49 (d, J=8Hz, 2H) 7.85 (d, J=8Hz, 2H) 8.16 (br. s, 3H)

25 実施例 247. 4-[8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-6-オキソ-6,7-ジヒドロプリン-1-イル]メ

チル] ベンゾニトリル 塩酸塩

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1- (4-シアノベンジル) - 6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて、実施例243と同様に合成し

5 た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.58-1.70 (m, 2H) 1.79 (s, 3H) 1.84-2.04 (m, 2H) 3.08-3.20 (m, 2H)  
3.36-3.70 (m, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.88-5.02 (m, 2H) 5.22 (s, 2H) 7.39 (d, J=8Hz,  
2H) 7.79 (d, J=8Hz, 2H) 8.14 (br. s, 3H)

10 実施例248. 2- [8- (3-アミノピペリジン-1-イル) - 7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

a) [1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸

15 t-ブチルエステル

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチル  
エステル700mgをジメチルスルホキシド7.0mlに溶解し、ヨウ化メチル  
114μl、炭酸カリウム299mgを加えた。室温にて30分攪拌後、反応液  
20 に40mlの水を加えた。室温で30分間攪拌後、白色沈殿物をろ別、得られた  
白色固体を水、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物を540mg得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.44 (s, 9H) 1.72-1.94 (m, 4H) 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.16-3.92 (m, 5H)  
3.72 (s, 3H) 4.91 (dd, J= 17.6, 2.4Hz, 1H) 5.01 (d, J=17.6Hz, 1H)

25 b) 2- [8- (3-アミノピペリジン-1-イル) - 7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベ

ンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- [1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、
- 5 サリチルアミド 10 mg、炭酸カリウム 10 mg を加え、100℃にて2時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 5.54 mg を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 436 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 249. 8- (3-アミノピペリジン-1-イル) - 7- (2-ブチニル) - 1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

- [1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸 t-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、
- 15 シアン化ナトリウム 10 mg を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニ
- 20 トリル-水系移動相 (0.1%トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 3.67 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 326 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 250. 8- (3-アミノピペリジン-1-イル) - 2-t-ブチルスルファニル-7- (2-ブチニル) - 1-メチル-1, 7-ジヒドロプリン-6

25 -オン トリフルオロ酢酸塩

[1- [7- (2-ブチニル) - 2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,

7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸  
 t-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、  
 2-メチル-2-プロパンチオール ナトリウム塩 10 mg を加え、室温にて 2  
 時間攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を  
 5 濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体ク  
 ロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含  
 有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 5.00 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 389 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 251. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニ  
 10 ル)-2-メトキシ-1-メチル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフ  
 ルオロ酢酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,  
 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸  
 t-ブチルエステル 10 mg をメタノール 0.6 ml に溶解し、水素化ナトリウ  
 15 ム 8 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エ  
 チルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し  
 た。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.  
 1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 2.14 mg を  
 得た。

20 MS  $m/e$  (ESI) 331 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 252. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニ  
 ル)-2-ジエチルアミノ-1-メチル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン ト  
 リフルオロ酢酸塩

[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,  
 25 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル] カルバミン酸  
 t-ブチルエステル 10 mg を 1-メチル-2-ピロリドン 0.3 ml に溶解し、



ジエチルアミン 50  $\mu$  l を加え、60°C にて 4 時間攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮後、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1% トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記

5 化合物 2. 17 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 372 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 253. 8-(3-アミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

10 実施例 252 で、ジエチルアミンの代わりに、ピロリジンを用いて実施例 252 と同様に処理し、標記化合物 1.94 mg を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 370 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 254. 8-(3-メチルアミノピペリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-

15 カルボニトリル 塩酸塩

a) N-メチル-N-(ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステル

3-t-ブトキシカルボニルアミノピペリジン-1-カルボン酸 ベンジルエステル 3.3 g、ヨウ化メチル 0.75 ml、N,N-ジメチルホルムアミド 2

20 0 ml の混合物に、水浴中室温で水素化ナトリウム（60%油性）0.4 g を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣を 10-20% 酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、3.

04 g の油状物を得た。この全量とエタノール 20 ml、10%パラジウム炭素

25 の混合物を水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。触媒をろ過した後ろ液を濃縮して標記化合物 1.82 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.46 (s, 9H) 1.48-1.64 (m, 2H) 1.72-1.84 (m, 2H) 2.43 (dt, J=3Hz, 12Hz, 1H) 2.60 (t, J=12Hz, 1H) 2.75 (s, 3H) 2.74-3.02 (m, 2H) 3.86 (br. s, 1H)

b) N-[1-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

7-(2-ブチニル)-2, 6, 8-トリクロロ-7H-プリンと、ピペリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて実施例 242 c) と同様に合成した。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.70-2.02 (m, 7H) 2.83 (s, 3H) 3.00 (t, J=12Hz, 1H) 3.14 (t, J=12Hz, 1H) 3.96-4.25 (m, 3H) 4.80 (s, 2H)

c) N-[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル

N-[1-[7-(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル 580 mg、酢酸ナトリウム 315 mg、ジメチルスルホキシド 6 ml の混合物を、120℃の油浴中7時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を水洗、飽和食塩水洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、少量のシリカゲルを通してろ過、ろ液を濃縮した。残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、N-[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル] ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル 420 mg を得た。このうちの100 mg、ヨウ化メチル 0.17 ml、無水炭酸カリウム 48 mg、N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml の混合物を、室温で4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、

有機層を水洗、飽和食塩水洗いの後濃縮した。残渣を50%酢酸エチル/ヘキサンでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し標記化合物104mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

5 δ 1.47 (s, 9H) 1.62-1.74 (m, 1H) 1.81 (t, J=2Hz, 3H) 1.82-1.96 (m, 3H) 2.82 (s, 3H) 2.86 (t, J=12Hz, 1H) 3.02 (t, J=12Hz, 1H) 3.68-3.82 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) 4.20 (br. s, 1H) 4.90 (s, 2H)

d) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(3-メチルアミノピペリジン-1-イル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

10 N-[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステルを用いて実施例242f、g)と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)

15 δ 1.60-1.77 (m, 2H) 1.81 (s, 3H) 1.84-2.00 (m, 1H) 2.02-2.12 (m, 1H) 2.60 (t, J=5Hz, 3H) 3.17-3.40 (m, 3H) 3.46-3.56 (m, 1H) 3.79 (d, J=12Hz, 1H) 5.00-5.15 (m, 2H) 9.01 (br. s, 2H)

実施例255. 2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-8-(3-メチルアミノピペリジン-1-イル)-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン

20 -2-イルオキシ]ベンツアミド 塩酸塩

N-[1-[7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]ピペリジン-3-イル]-N-メチルカルバミン酸 t-ブチルエステル20mg、2-ヒドロキシベンツアミド20mg、無水炭酸カリウム20mg、N-メチル-2-ピロリドン0.3ml  
25 の混合物を80℃の油浴中4時間攪拌した。以下実施例242f、g)と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.69 (br. s, 2H) 1.82 (s, 3H) 1.92 (br. s, 1H) 2.07 (br. s, 1H) 2.62 (s, 3H)  
3.10-3.40 (m, 4H) 3.48 (s, 3H) 3.76 (br. s, 1H) 5.02 (br. s, 2H) 6.96 (br. s,  
2H) 7.44 (br. s, 1H) 7.91 (br. s, 1H) 8.81 (br. s, 2H)

- 5 実施例 2 5 6. 8-(3-アミノピロリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル 塩酸塩

実施例 2 5 4 で、N-メチル-N-(ピペリジン-3-イル)カルバミン酸 t-ブチルエステルの代わりに、ピロリジン-3-イルカルバミン酸 t-ブチル

- 10 エステルを用いて実施例 2 5 4 b、c、d) と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

δ 1.81 (s, 3H) 2.13 (br. s, 1H) 2.32 (br. s, 1H) 3.64 (s, 3H) 3.74-3.86 (m,  
2H) 3.93 (br. s, 3H) 5.19 (d, J=18Hz, 1H) 5.28 (d, J=18Hz, 1H) 8.32 (br. s,  
3H)

- 15 実施例 2 5 7. 2-[8-(3-アミノピロリジン-1-イル)-7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] ベンツアミド 塩酸塩

2-ヒドロキシベンツアミドを用いて実施例 2 5 5、2 5 6 と同様に合成した。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)

- 20 δ 1.82 (s, 3H) 2.11 (br. s, 1H) 2.32 (br. s, 1H) 3.46 (s, 3H) 3.72-4.00 (m,  
5H) 5.15 (d, J=19Hz, 1H) 5.23 (d, J=19Hz, 1H) 6.90-7.02 (m, 2H) 7.42-7.50  
(m, 1H) 7.90-7.99 (m, 1H) 8.22 (br. s, 3H)

実施例 2 5 8. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4

- 25 -オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イ

ミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 室温で3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩0. 4  
 5 48 gのN, N-ジメチルホルムアミド20 ml溶液にトリエチルアミン0. 299 g、4-ジメチルアミノピリジン0. 023 g、および二炭酸ジ-t-ブチル0. 645 gを加え、5時間攪拌した後、水酸化ナトリウムの5 N水溶液2 mlを加え、さらに1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル200 mlおよび塩化アンモニウムの飽和水溶液100 mlに注ぎ、有機層を水100 mlで2回、塩化  
 10 ナトリウムの飽和水溶液100 mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、標記化合物0. 298 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ 1.50 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.41 (m, 4H) 3.63 (m, 4H) 5.06 (q,  
 15 J=2.3Hz, 2H) 8.17 (s, 1H) 9.92 (br. s, 1H)

b) 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0. 010 gのN, N-ジメチルホルムアミド0. 5 ml溶液に炭酸カリウム0. 005 gおよび3-ブロモ-1-プロピン0. 003 mlを加え、  
 20 室温で10時間攪拌した。反応液に酢酸エチル1 ml、水1 mlを加え分液し、有機層を濃縮し残渣をジクロロメタン0. 5 mlおよびトリフルオロ酢酸0. 5  
 25 mlに溶解し、1時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0. 1%トリフルオロ酢酸含有)) を用

いた。)にて精製し、標記化合物 0.011 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 311.29 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 259. [3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル]ア

5 セトニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよびブロモアセトニトリルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 312.28 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 260. 3-(2-ブチニル)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモエタノールを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 317.30 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例 261. 3-(2-ブチニル)-5-(2-メトキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよびブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

25 MS  $m/e$  (ESI) 331.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 2 6 2. [3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよびブロモ酢酸エチルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 359.13 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 10 実施例 2 6 3. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 15 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 377.34 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 2 6 4. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェノキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 393.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 25 実施例 2 6 5. 3-(2-ブチニル)-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]

ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に  
5 処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 391.32 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例266. 3- (2-ブチニル) -5- [2- (3-メトキシフェニル) -2-オキソエチル] -2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

10 4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 421.33 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

15 実施例267. 2- [3- (2-ブチニル) -4-オキソ-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

25 δ 1.81 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.66-3.70 (m, 4H) 5.15 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.62 (s, 2H) 7.34 (dd, J=7.6, 1.5Hz, 1H) 7.45 (td, J=7.6, 1.5Hz, 1H) 7.59 (td, J=7.6, 1.7Hz, 1H) 7.75 (dd, J=7.6, 1.7Hz, 1H) 8.25 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 388.32 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)



実施例 268. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-トリフルオロメチルベンジル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]

ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-(トリフルオロメチル)ベンジルブロマイドを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 431.21 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 269. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(3-トリフルオロメチルベンジル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]

ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロマイドを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 431.23 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 270. 3-(2-ブチニル)-5-(2-ニトロベンジル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ニトロベンジルブロマイドを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 408.25 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 25 実施例 271. 3-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル]

メチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ- 6, 7-ジヒドロ- 1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 2-イル] ピペラジン- 1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例258bと

5 同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 388.27 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例272. 4- [3- (2-ブチニル) - 4-オキソ- 2- (ピペラジン- 1-イル) - 3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 5-イル

メチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

10 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ- 6, 7-ジヒドロ- 1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 2-イル] ピペラジン- 1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 388.29 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

15 実施例273. 3- [3- (2-ブチニル) - 4-オキソ- 2- (ピペラジン- 1-イル) - 3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 5-イル

メチル] 安息香酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

20 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ- 6, 7-ジヒドロ- 1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 2-イル] ピペラジン- 1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3- (ブロモメチル) 安息香酸メチルエステルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 421.29 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例274. 4- [3- (2-ブチニル) - 4-オキソ- 2- (ピペラジン- 1-イル) - 3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 5-イル

25 メチル] 安息香酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ- 6, 7-ジヒドロ- 1H-イミダ

ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-(プロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421.31 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例275. 5-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル] フラン-2-カルボン酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび5-(プロモメチル)フラン-2-カルボン酸エチルエステルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 425.30 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 15 実施例276. 3-(2-ブチニル)-5-[2-(2-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブromo-2'-ニトロアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

- 20 MS  $m/e$  (ESI) 436.28 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例277. 4-[2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル] アセチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 25 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブromo-4'-シアノアセトフェノンを用いて実施例2

5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 416.31 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 278. 3-(2-ブチニル)-5-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミ

5 ダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 2-ブロモ-4'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 421.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 279. 3-(2-ブチニル)-5-[2-(2-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミ  
ダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダ  
15 ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステルおよび 2-ブロモ-2'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 280. 4-[2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペ  
20 ラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-5  
-イル] エチル] 安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダ  
ゾ [4,5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステルおよび 4-(2-ブロモエチル) 安息香酸 t-ブチルエステルを用  
25 いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 421.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 281. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて実施例 258 bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 364.24 ( $MH^+-2CF_3COOH$ )

- 10 実施例 282. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(ピリジン-3-イルメチル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて実施例 258 bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 364.30 ( $MH^+-2CF_3COOH$ )

実施例 283. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(ピリジン-4-イルメチル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

- 20 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を用いて実施例 258 bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 364.26 ( $MH^+-2CF_3COOH$ )

- 25 実施例 284. 3-(2-ブチニル)-5-[2-オキソ-2-(ピリジン-2-イル)エチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダ

ゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ  
ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステルおよび2-(2-ブロモアセチル) ピリジン臭化水素酸塩を用いて

5 実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 392.27 ( $MH^+-2CF_3COOH$ )

実施例 285. 3-(2-ブチニル)-5-[2-オキソ-2-(ピリジン-  
3-イル) エチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダ  
ゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

10 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ  
ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステルおよび3-(2-ブロモアセチル) ピリジン臭化水素酸塩を用いて  
実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 392.27 ( $MH^+-2CF_3COOH$ )

15 実施例 286. 3-(2-ブチニル)-5-[2-オキソ-2-(ピリジン-  
4-イル) エチル]-2-オキソエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3,  
5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ  
酢酸塩

20 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ  
ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
チルエステルおよび4-(2-ブロモアセチル) ピリジン臭化水素酸塩を用いて  
実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 392.28 ( $MH^+-2CF_3COOH$ )

実施例 287. 3-(2-ブチニル)-5-(2-メトキシピリジン-3-イ  
25 ルメチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ- 6, 7-ジヒドロ- 1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 2-イル] ピペラジン- 1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 3- (クロロメチル) - 2-メトキシピリジンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

5 MS  $m/e$  (ESI) 394.30 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 288. 6- [3- (2-ブチニル) - 4-オキソ- 2- (ピペラジン- 1-イル) - 3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 5-イルメチル] ニコチン酸メチルエステル ビストリフルオロ酢酸塩

10 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ- 6, 7-ジヒドロ- 1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 2-イル] ピペラジン- 1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 6- (クロロメチル) ニコチン酸メチルエステルを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 422.31 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

15 実施例 289. 5- (6-アミノピリジン- 3-イルメチル) - 3- (2-ブチニル) - 2- (ピペラジン- 1-イル) - 3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 4-オン トリフルオロ酢酸塩

20 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ- 6, 7-ジヒドロ- 1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 2-イル] ピペラジン- 1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 2- (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 5- (ブロモメチル) ピリジンを用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 379.31 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 290. 4- [3- (2-ブチニル) - 4-オキソ- 2- (ピペラジン- 1-イル) - 3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 5-イルメチル] - 3-シアノ- 5-エトキシ-N-メチルベンツアミド トリフルオロ

25 酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ- 6, 7-ジヒドロ- 1H-イミダ

ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-ブロモメチル-3-シアノ-5-エトキシ-N-メチルベンツアミドを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 489.35 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 5 実施例291. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル]-3, 5-ジシアノ-N-メチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-ブロモメチル-3, 5-ジシアノ-N-メチルベンツアミドを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。
- 10

MS *m/e* (ESI) 470.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例292. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル]-3-シアノ-5-フルオロ-N-メチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩
- 15

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-ブロモメチル-3-シアノ-5-フルオロ-N-メチルベンツアミドを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。
- 20

MS *m/e* (ESI) 463.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 実施例293. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル]-5-シアノ-2-エトキシ-N-メチルベンツアミド トリフルオロ酢酸塩
- 25

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ



ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび4-ブロモメチル-5-シアノ-2-エトキシ-N-メチルベンツアミドを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 489.35 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

- 5 実施例294. 5-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル]-2-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル

- 10 エステルおよび5-ブロモメチル-2-フルオロベンゾニトリルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406.15 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例295. 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル

- 15 メチル]-5-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチル-5-フルオロベンゾニトリルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

- 20 MS  $m/e$  (ESI) 406.16 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例296. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イルメチル]-3-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル

25 エステルおよび4-ブロモメチル-3-フルオロベンゾニトリルを用いて実

施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406.23 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 2 9 7. 2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン  
-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル  
 5 メチル]-3-フルオロベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ  
 ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
 チルエステルおよび 2-ブロモメチル-3-フルオロベンゾニトリルを用いて実  
 施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

10 MS  $m/e$  (ESI) 406.25 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 2 9 8. 3-(2-ブチニル)-5-(イソキノリン-1-イルメチル)  
-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピ  
リダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ  
 15 ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
 チルエステルおよび 1-ブロモメチルイソキノリンを用いて実施例 2 5 8 b と同  
 様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

20  $\delta$  1.80 (t,  $J=2.4$ Hz, 3H) 3.46 (m, 4H) 3.68 (m, 4H) 5.17 (q,  $J=2.4$ Hz, 2H) 6.22  
 (s, 2H) 7.94 (dd,  $J=8.2, 8.0$ Hz, 1H) 8.08 (t,  $J=8.2$ Hz, 1H) 8.21 (d,  $J=8.0$ Hz,  
 1H) 8.24 (d,  $J=6.4$ Hz, 1) 8.27 (s, 1H) 8.46 (d,  $J=6.4$ Hz, 1H) 8.68 (d,  $J=8.2$ Hz,  
 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 414.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 2 9 9. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フルオロピリジン-3-イ  
ルメチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ- 6, 7-ジヒドロ- 1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 2-イル] ピペラジン- 1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 3- (プロモメチル) - 2-フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

5 MS *m/e* (ESI) 384.22 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 300. 3- (2-ブチニル) - 5- (2-フルオロピリジン- 4-イルメチル) - 2- (ピペラジン- 1-イル) - 3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 4-オン トリフルオロ酢酸塩

10 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ- 6, 7-ジヒドロ- 1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 2-イル] ピペラジン- 1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 4- (プロモメチル) - 2-フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 384.20 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

15 実施例 301. 3- (2-ブチニル) - 5- (6-フルオロピリジン- 2-イルメチル) - 2- (ピペラジン- 1-イル) - 3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 4-オン トリフルオロ酢酸塩

20 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ- 6, 7-ジヒドロ- 1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 2-イル] ピペラジン- 1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 2- (プロモメチル) - 6-フルオロピリジン塩酸塩を用いて実施例 258b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 384.22 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 302. 2- [3- (2-ブチニル) - 4-オキソ- 2- (ピペラジン- 1-イル) - 3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 5-イルメチル] ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

25 4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ- 6, 7-ジヒドロ- 1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン- 2-イル] ピペラジン- 1-カルボン酸 t-ブ

- チルエステル 0.010 g の N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml 溶液に炭酸カリウム 0.005 g および 2-ブロモメチルベンゾニトリル 0.007 g を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 ml、水 1 ml を加え分液し、有機層を濃縮した。残渣をメタノール 1.0 ml に溶解し、アンモニア水 0.2 ml および過酸化水素の 31% 水溶液 0.2 ml を加え、20 時間 5℃ で攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 ml、水 1 ml を加え分液し、有機層を濃縮し、残渣をジクロロメタン 0.5 ml およびトリフルオロ酢酸 0.5 ml に溶解し、1 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1% トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物 0.009 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406.28 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 303. 3-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 3-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 302 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406.30 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 20 実施例 304. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンツアミド トリフルオロ酢酸塩

- 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび 4-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 302 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 406.31 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 305. 3-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.010 g の N,N-ジメチルホルムアミド 0.5 ml 溶液に炭酸カリウム 0.005 g および 3-(プロモメチル)安息香酸メチルエステル 0.008 g を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 ml、水 1 ml
- 10 1 を加え分液し、有機層を濃縮した。残渣をメタノール 1.0 ml に溶解し、水酸化ナトリウムの 5 N 水溶液 0.1 ml を加え、20 時間室温で攪拌した。反応液に酢酸エチル 1 ml、水 1 ml を加え濃塩酸で酸性に戻し、分液し、有機層を濃縮した。残渣をジクロロメタン 0.5 ml およびトリフルオロ酢酸 0.5 ml に溶解し、1 時間攪拌した後、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー
- 15 (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有)) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.008 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 407.29 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 306. 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イルメチル]安息香酸 トリフルオロ酢酸塩

- 20 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル および 4-(プロモメチル)安息香酸メチルエステルを用いて実施例 305 と同様に処理し、標記化合物を得た。

25 MS  $m/e$  (ESI) 407.30 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 307. 5-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン

ー1-イル)ー3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル  
メチル] フラン-2-カルボン酸 トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) -7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダ  
ゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブ  
5 チルエステルおよび5- (ブロモメチル) フラン-2-カルボン酸エチルエステ  
ルを用いて実施例305と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 397.28 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例308. 3-ベンジル-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒ  
ドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

10 a) 4- (1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-  
ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-  
1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4- (6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イ  
ミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t  
15 -ブチルエステルおよびベンジルブロマイドを実施例116dと同様に処理し、  
標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.48 (s, 9H) 3.13-3.18 (m, 4H) 3.50-3.54 (m, 4H) 4.72 (s, 2H) 5.61 (s,  
2H) 5.65 (s, 2H) 7.20-7.35 (m, 10H) 8.22 (s, 1H)

20 b) 3-ベンジル-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダ  
ゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4- (1-ベンジル-6-ベンジルオキシメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒ  
ドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-  
カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例117と同様に処理し、標記化合物を  
25 得た。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )

$\delta$  3.31-3.37 (m, 4H) 3.40-3.46 (m, 4H) 5.68 (s, 2H) 7.22-7.36 (m, 5H) 8.25 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 311.24 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 309. 3-ベンジル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-  
5 3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ  
酢酸塩

a) 4-(1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
テル

10 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258 a) と同様  
に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.47 (s, 9H) 3.12-3.16 (m, 4H) 3.47-3.52 (m, 4H) 5.58 (s, 2H) 7.20-7.34 (m,  
15 5H) 8.20 (s, 1H) 10.04 (br. s, 1H)

b) 3-ベンジル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジ  
ヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-(1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
20 テルとヨウ化メチルを用いて実施例 258 b) と同様に処理し、標記化合物を得た

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )

$\delta$  3.29-3.35 (m, 4H) 3.36-3.41 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.68 (s, 2H) 7.21-7.34 (m,  
5H) 8.20 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 325.01 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

25 実施例 310. 3-ベンジル-5-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-2-  
(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダ

ジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 3.31-3.36 (m, 4H) 3.44-3.49 (m, 4H) 5.69 (s, 2H) 5.77 (s, 2H) 7.22-7.52 (m, 8H) 8.06 (d, J=9.3Hz, 2H) 8.32 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 429.39 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

- 10 実施例311. 3-ベンジル-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび(2-ブロモエチル)ベンゼンを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 3.11 (t, J=8.1Hz, 2H) 3.24-3.29 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.46 (t, J=8.1Hz, 2H) 5.58 (s, 2H) 7.09-7.34 (m, 10H) 8.20 (s, 1H)

- 20 MS *m/e* (ESI) 415.54 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例312. 3-ベンジル-5-(2-フェノキシエチル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例258bと同様に



処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.21-3.24 (m, 4H) 3.37-3.42 (m, 4H) 4.37 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H) 4.64 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H) 5.58 (s, 2H) 6.86-6.94 (m, 3H) 7.07-7.34 (m, 7H) 8.21 (s, 1H)

5 MS  $m/e$  (ESI) 431.57 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 3 1 3. 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-5-(2-プロピニル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン  
トリフルオロ酢酸塩

4-[1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエ  
10 テルおよび3-ブロモ-1-プロピンを用いて実施例 2 5 8 bと同様に処理し、  
標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 349.31 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 3 1 4. [3-ベンジル-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)  
15 -3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル] アセトニト  
リル トリフルオロ酢酸塩

4-[1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエ  
テルおよびプロモアセトニトリルを用いて実施例 2 5 8 bと同様に処理し、標記  
20 化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 350.30 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 3 1 5. 3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-2-(ピペラ  
ジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-  
オン トリフルオロ酢酸塩

25 4-[1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエ

テルおよび2-ブロモエタノールを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 355.32 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例316. 3-ベンジル-5-(2-メトキシエチル)-2-(ピペラジ  
5 ン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オ  
ン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
テルおよびブロモエチルメチルエーテルを用いて実施例258bと同様に処理し、

10 標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 369.35 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例317. [3-ベンジル-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)  
-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-5-イル] 酢酸エチル  
エステル トリフルオロ酢酸塩

15 4-[1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス  
テルおよびブロモ酢酸エチルを用いて実施例258bと同様に処理し、標記化合  
物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 397.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

20 実施例318. 3-ベンジル-5-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オ  
キシエチル]-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-ベンジル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4,  
5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエス

25 テルおよび2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例258b  
と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 459.34 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 319. 2-[3-ベンジル-4-オキソ-2-(ピペラジーン-1-イル)-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジーン-5-イルメチル]ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[1-ベンジル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジーン-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 326.33 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

- 10 実施例 320. 5-メチル-2-(ピペラジーン-1-イル)-3-(2-プロピニル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジーン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジーン-2-イル)ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび3-ブロモ-1-プロピンを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )

$\delta$  2.99 (t,  $J=3.3Hz$ , 1H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.65-3.69 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 5.75 (d,  $J=3.3Hz$ , 2H) 8.20 (s, 1H)

- 20 MS  $m/e$  (ESI) 273.1 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 321. 3-(2-ブテニル)-5-メチル-2-(ピペラジーン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジーン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジーン-2-イル)ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび1-ブロモ-2-ブテンを用いて実施例 258bと同様に処理し、標記

化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.69 and 1.84 (dd,  $J=6.3, 1.3\text{Hz}$  and dd,  $J=6.3, 1.3\text{Hz}$ , 3H) 3.43–3.48 (m, 4H) 3.54–3.58 (m, 4H) 3.82 and 3.84 (s, 3H) 4.94 and 5.07 (d,  $J=6.5\text{Hz}$  and 5 d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H) 5.63–5.80 and 6.11–6.20 (m, 2H) 8.19 and 8.22 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 289.2 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 3 2 2. 5-メチル-3-(2-ペンテニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

10 4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステルおよび1-ブロモ-2-ペンテンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

15  $\delta$  0.97 and 1.08 (t,  $J=7.7\text{Hz}$  and t,  $J=7.7\text{Hz}$ , 3H) 2.04–2.27 (m, 2H) 3.42–3.46 (m, 4H) 3.54–3.58 (m, 4H) 3.81 and 3.84 (s, 3H) 4.91–4.96 (m, 2H) 5.59–5.81 and 6.14–6.22 (m, 2H) 8.19 and 8.22 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 303.25 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 3 2 3. 5-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

20 4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステルおよび1-ブロモ-3-メチル-2-ブテンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に  
25 処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.75 (s, 3H) 1.83 (s, 3H) 3.43-3.47 (m, 4H) 3.52-3.57 (m, 4H) 3.84 (s, 3H) 5.00 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) 5.40-5.45 (m, 1H) 8.17 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 303.27 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 3 2 4. 3-シクロプロピルメチル-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステルおよびシクロプロピルメチルブロマイドを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  0.44-0.55 (m, 4H) 0.81-0.85 (m, 1H) 3.42-3.46 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 4.39 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H) 8.21 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 289.25 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

15 実施例 3 2 5. 5-[2-(2-アミノフェニル)-2-オキソエチル]-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン ビストリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-6-[2-(2-ニトロフェニル)-2-オキソエチル]-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]

20 ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸  $t$ -ブチルエステルおよび2-ブロモ-2'-ニトロアセトフェノンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処理し、標記化合物を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.37-3.44 (m, 4H) 3.50-3.55 (m, 4H)

5.04 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.44 (s, 2H) 7.62 (m, 1H) 7.71-7.74 (m, 2H) 8.13 (d, J=7.9Hz, 1H) 8.21 (s, 1H)

b) 5-[2-(2-アミノフェニル)-2-オキシエチル]-3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5

5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-6-[2-(2-ニトロフェニル)-2-オキシエチル]-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.058gのエタノール5ml溶液に水2ml、鉄0.070gおよび塩化アンモニ

10 ウム0.007gを加え、3時間加熱還流した。反応液を濾過し、減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン4mlに溶解し、トリフルオロ酢酸4mlを加えた。2時間攪拌した後、溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物0.051gを得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.50 (m, 4H) 3.68-3.72 (m, 4H) 5.16 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.68 (s, 2H) 6.56 (t, J=7.2Hz, 1H) 6.67 (d, J=7.2Hz, 1H) 7.30 (t, J=7.2Hz, 1H) 7.85 (d, J=7.2Hz, 1H) 8.25 (s, 1H)

MS m/e (ESI) 406.22 (MH<sup>+</sup>-2CF<sub>3</sub>COOH)

20 実施例326. 3-(2-ブチニル)-5,7-ジメチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン  
トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸

25 t-ブチルエステル

-70℃で、窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカ

- ルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.050 g のテトラヒドロフラン 3 ml 溶液にメチルマグネシウムブロマイドの 0.3 M テトラヒドロフラン溶液 0.5 ml を加え、室温まで上温させた。塩化アンモニウムの 5% 水溶液 10 ml を加え、酢酸エチル 30 ml で抽出した。有機層を水 10 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 10 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) 溶出分画より標記化合物 0.049 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 10 δ 1.37 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.47 (d, J=6.9Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.17-3.22 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 3.84 (d, J=6.9Hz, 1H) 4.38 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.78 (q, J=2.3Hz, 2H) 5.12 (quint, J=6.9Hz, 1H)

b) 4-[4-アセチル-1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエ

## 15 テル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115 g と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- 20 δ 1.38 (t, J=7.1Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.79 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.53 (s, 3H) 3.14-3.18 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.38 (q, J=7.1Hz, 2H) 4.77 (q, J=2.3Hz, 2H)

c) 3-(2-ブチニル)-5,7-ジメチル-2-(ピペラジーン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-d] ピリダジン-4-オン トリフルオ

## 25 ロ酢酸塩

4-[4-アセチル-1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-1H

ーイミダゾールー2ーイル] ピペラジーンー1ーカルボン酸 tーブチルエステル  
 0.019 gのエタノール3 ml 溶液にメチルヒドラジン0.15 mlを加え、1  
 10℃で25時間加熱した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をジクロロメタン0.5 ml  
 に溶解し、トリフルオ酢酸0.5 mlを加えた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相

5 系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリルー水系移動相 (0.1%トリフ  
 ルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物0.017 gを得た。

MS *m/e* (ESI) 301.33 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 327. 3-(2-ブチニル)-7-フェニル-2-(ピペラジーン-1  
-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジーン-4-オン ト

# 10 リフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒド  
ロキシフェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カ  
ルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-ホルミル-1H  
 15 -イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
 およびフェニルマグネシウムブロマイドを実施例 326 a と同様に処理し、標記  
 化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.33 (t, J=7.3Hz, 3H) 1.48 (s, 9H) 1.81 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.16-3.27 (m,  
 20 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.24-4.34 (m, 2H) 4.39 (d, J=8.3Hz, 1H) 4.78 (q, J=2.2Hz,  
 2H) 6.09 (d, J=8.3Hz, 1H) 7.22 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.30 (t, J=8.0Hz, 2H) 7.41  
 (d, J=8.0Hz, 2H)

b) 4-[4-ベンゾイル-1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル  
-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエ

# 25 ステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキ



シフェニルメチル) - 1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115 g と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

5  $\delta$  0.92 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.22-3.28 (m, 4H) 3.57-3.62 (m, 4H) 4.03 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H) 4.88 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 7.43 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H) 7.55 (t,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H) 7.92 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H)

c) 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

10 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(1-ヒドロキシフェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよびヒドラジンを実施例 115 h と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

15  $\delta$  1.50 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.63-3.67 (m, 4H) 5.15 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 7.40-7.50 (m, 3H) 8.34 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H) 10.70 (s, 1H)

d) 3-(2-ブチニル)-7-フェニル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

20 4-[1-(2-ブチニル)-7-オキソ-4-フェニル-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115 i と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 349.30 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

25 実施例 328. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-7-フェニル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-

4-オン トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ-4-フェニル-6, 7-ジヒドロ  
-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カル  
ボン酸 t-ブチルエステルおよびヨウ化メチルを実施例 258b と同様に処理

5 し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.47-3.51 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 3.92 (s, 3H)  
5.22 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 7.43-7.48 (m, 3H) 8.35 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 363.31 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

10 実施例 329. [3- (2-ブチニル) - 4-オキソ-7-フェニル-2- (ピ  
ペラジン-1-イル) - 3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-  
5-イル] 酢酸 トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ-4-フェニル-6, 7-ジヒドロ  
-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カル

15 ボン酸 t-ブチルエステルおよびプロモ酢酸 t-ブチルエステルを実施例 25  
8b と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 407.29 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 330. 2- [3- (2-ブチニル) - 4-オキソ-7-フェニル-2-  
- (ピペラジン-1-イル) - 3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダ

20 ジン-5-イルメチル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4- [1- (2-ブチニル) - 7-オキソ-4-フェニル-6, 7-ジヒドロ  
-1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カル  
ボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンゾニトリルを実施例 2  
58b と同様に処理し、標記化合物を得た。

25 MS  $m/e$  (ESI) 464.33 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 331. 3- (2-ブチニル) - 5-メチル-2- (ピペラジン-1-

イル) -7-トリフルオロメチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピ  
 リダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(2, 2,  
 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]

5 ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-  
 ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-  
 ブチルエステル 0.155 g の N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に亜  
 鉛 0.065 g およびトリフルオロヨウ化メチル 0.200 g の N, N-ジメチ  
 10 ルホルムアミド 2 ml 溶液を加え、超音波の照射下で 30 分攪拌した。酢酸エチ  
 ル 30 ml および塩化アンモニウムの 5% 水溶液 30 ml を加え、有機層を水 2  
 0 ml で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で順次洗浄し、硫酸マグネ  
 シウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに  
 て精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:9) 溶出分画より、標記化合物 0.01  
 15 3 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.39 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H) 1.48 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.15-3.26 (m,  
 4H) 3.55-3.60 (m, 4H) 4.34 (qq,  $J=10.2, 6.9\text{Hz}$ , 2H) 4.53-4.64 (br. s, 1H) 4.83  
 (qq,  $J=17.6, 2.4\text{Hz}$ , 2H) 5.39-5.47 (br. s, 1H)

20 b) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-7-  
 -トリフルオロメチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-  
 4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-5-エトキシカルボニル-4-(2, 2, 2-  
 トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペ  
 25 ラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.013 g のジクロロメタン 4  
 ml 溶液にデスマーチン (Dess-Martin) 試薬 0.060 g を加え、

室温で15時間攪拌した。ジクロロメタン5ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液10mlおよび亜硫酸水素ナトリウム0.100gを加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をエタノール4mlに溶解し、メチルヒドラジン0.2mlを加え、20時間110℃で加熱した。溶媒を減圧濃縮し、

- 5 残渣をジクロロメタン0.5mlに溶解し、トリフルロ酢酸0.5mlを加えた。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物0.008gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

- 10  $\delta$  1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.71-3.75 (m, 4H) 3.87 (s, 3H)  
5.18 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 355.16 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例332. 1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-

- 15 -カルボキサミド トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-4-(シアノ-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 20 4-[1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルのアセトニトリル15ml溶液にシアン化ナトリウム0.200gおよび酢酸0.010mlを加え、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル100mlを加え、水50mlで2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液50mlで順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(2:3)溶出分画より、標記化合物0.274gを得た。
- 25

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H)  
 3.95 (s, 3H) 4.68 (d, J=9.0Hz, 1H) 4.82 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.72 (d, J=9.0Hz,  
 1H)

- 5 b) 4-[1-(2-ブチニル)-4-(カルバモイル-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 5℃で4-[1-(2-ブチニル)-4-(シアノーヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カル  
 10 ボン酸 t-ブチルエステル0.274gのメタノール8ml溶液に過酸化水素  
 30%水溶液3.2mlおよび28%アンモニア水3.2mlを加え1.5時間攪  
 拌した。亜硫酸水素ナトリウムの飽和水溶液100mlを加え、酢酸エチル10  
 0mlで2回抽出した。有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮  
 した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢  
 15 酸エチル(1:9)溶出分画より、標記化合物0.039gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.5Hz, 3H) 3.13-3.25 (m, 4H) 3.54-3.57 (m, 4H)  
 3.91 (s, 3H) 4.33-4.37 (br. s, 1H) 4.77 (q, J=2.5Hz, 2H) 5.54 (s, 1H) 5.63  
 (s, 1H) 6.82 (s, 1H)

- 20 c) 4-[4-アミノオキサリル-1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 0℃で4-[1-(2-ブチニル)-4-(カルバモイル-ヒドロキシメチル)-5-メトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-  
 25 カルボン酸 t-ブチルエステル0.038gのジクロロメタン2ml溶液にト  
 リエチルアミン0.051mlおよび三酸化硫黄ピリジン0.058gのジメチ

ルスルホキシド 1 ml 溶液を加え、15 時間室温で攪拌した。更にトリエチルアミン 0.102 ml および三酸化硫黄ピリジン 0.116 g のジメチルスルホキシド 1 ml 溶液を加え、8 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 50 ml を加え、有機層を硫酸 1% 水溶液 20 ml、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液 20 ml と塩化ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1) 溶出分画より、標記化合物 0.021 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.82 (t,  $J=2.5\text{Hz}$ , 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.56-3.59 (m, 4H)  
10 3.84 (s, 3H) 4.84 (q,  $J=2.5\text{Hz}$ , 2H) 5.62 (br. s, 1H) 7.02 (br. s, 1H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイル-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[4-アミノオキサリル-1-(2-ブチニル)-5-メトキシカルボニ  
15 ル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル  
エステルを実施例 115h と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.50 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.63-3.66 (m, 4H)  
3.99 (s, 3H) 5.12 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 6.16 (s, 1H) 8.85 (s, 1H)

20 e) 1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-カルボキ  
サミド トリフルオロ酢酸塩

4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイル-6-メチル-7-オキソ-  
6, 7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-2-イ  
25 ル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115i と同様に  
処理し、標記化合物を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 330.18 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 333. 1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-カルボニトリル トリフルオロ酢酸塩

- 5 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルバモイル-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.015 g のジクロロメタン 1 ml 溶液にトリエチルアミン 0.030 ml およびオキシ塩化リン 0.015 ml を加え、15 時間室温で攪拌した。ジクロロメタン 1 ml およびトリフルオロ酢酸 1 ml を加え、1 時間後溶媒を減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.001 g を得た。
- 10

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )

- $\delta$  1.83 (t,  $J=2.3Hz$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.74-3.78 (m, 4H) 3.88 (s, 3H)
- 15 5.18 (q,  $J=2.3Hz$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 312.25 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 334. 3-(2-ブチニル)-7-ジメチルアミノ-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 20 a) 1-ベンジル-7-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

- 1-ベンジル-7-クロロ-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン (J. A. Carbon Journal of the American Chemical Society, 80, p6083; 1958; ジェー・エイ・カーボン ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、80、6083頁、1958) 1.035 g の N, N-
- 25

ジメチルホルムアミド 30 ml 溶液に炭酸カリウム 0.604 g およびヨウ化メチル 0.297 ml を加え、15 時間室温で攪拌した。酢酸エチル 300 ml および水 100 ml を加え、有機層を水 100 ml で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より、  
5 標記化合物 0.280 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.86 (s, 3H) 5.64 (s, 2H) 7.11-7.16 (m, 2H) 7.35-7.43 (m, 3H) 7.90 (s, 1H)

10 b) 1-ベンジル-7-ジメチルアミノ-5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン

1-ベンジル-7-クロロ-5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン 0.138 g のエタノール 2 ml 溶液にジメチルアミンの 50% 水溶液 2 ml を加え、130°C で 72 時間加熱した。反応液を室温  
15 に戻し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢酸エチル (1:19) 溶出分画より標記化合物 0.139 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  2.73 (s, 6H) 3.79 (s, 3H) 5.59 (s, 2H) 7.12-7.16 (m, 2H) 7.30-7.39 (m, 3H) 7.79 (s, 1H)

20 c) 1-ベンジル-2-クロロ-7-ジメチルアミノ-5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オン

室温で窒素の雰囲気下、ジイソプロピルアミン 0.320 ml のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液にジブチルマグネシウム 1 モルテトラヒドロフラン溶液 1.1  
25 5 ml を加え、8 時間攪拌した。室温で窒素の雰囲気下、この溶液を 1-ベンジル-7-ジメチルアミノ-5-メチル-1, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d]



- ピリダジンを4-オン0.162 gのテトラヒドロフラン4 ml溶液に加え、15時間室温で攪拌した後、ヘキサクロロエタン0.540 gのテトラヒドロフラン5 ml溶液を滴下した。4時間攪拌した後、塩化アンモニウムの5%水溶液30 mlを加え、酢酸エチル100 mlで抽出した。有機層を水30 mlと塩化ナトリウム飽和水溶液30 mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1)溶出分画より標記化合物0.094 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

- δ 2.68 (s, 6H) 3.78 (s, 3H) 5.60 (s, 2H) 7.05-7.08 (m, 2H) 7.29-7.37 (m, 10 3H)

d) 4-[1-ベンジル-7-ジメチルアミノ-5-メチル-4-オキシ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 1-ベンジル-2-クロロ-7-ジメチルアミノ-5-メチル-1, 5-ジヒ  
15 ドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジンを4-オンを実施例116cと同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.47 (s, 9H) 2.68 (s, 6H) 3.19-3.22 (m, 4H) 3.41-3.46 (m, 4H) 3.76 (s, 3H) 5.40 (s, 2H) 6.88 (m, 2H) 7.20-7.25 (m, 3H)

- 20 e) 4-[7-ジメチルアミノ-5-メチル-4-オキシ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 4-[1-ベンジル-7-ジメチルアミノ-5-メチル-4-オキシ-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.117 gのテトラヒドロフラン5 ml  
25 1溶液を液化アンモニア15 mlに加え、還流下でリチウム0.009 gを加え

た。塩化アンモニウムの5%水溶液1mlを加え、溶媒を蒸発させた。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー（アセトニトリル-水系移動相（0.1%トリフルオロ酢酸含有）を用いた。）にて精製し、標記化合物0.007gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

5  $\delta$  1.48 (s, 9H) 3.11 (s, 6H) 3.55-3.58 (m, 8H) 3.69 (s, 3H)

f) 3-(2-ブチニル)-7-ジメチルアミノ-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

10 4-[7-ジメチルアミノ-5-メチル-4-オキシ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび1-ブロモ-2-ブチンを実施例258bと同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

15  $\delta$  1.80 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 2.75 (s, 6H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H)  
3.68 (s, 3H) 5.16 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 330.16 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例335. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

20 a) 5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4,5-ジアミノ-2-メチル-2H-ピリダジン-3-オン [CAS No 4725-76-2] (Martine Beljean-Leymarie, Michel Pays and Jean-Claude Richer Canadian Journal of Chemistry 61, p2563, 1983; マルチーン・ベレジェアン・レマリエ、ミシェル・ペー、

ジェアン・クラウド・リーシェ カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリ、  
61、2563頁、1983) 0.292 g および 4-ホルミルピペリジン-1-  
カルボン酸 t-ブチルエステル 0.426 g のエタノール 16 ml 溶液に塩化  
鉄(III) 2.71 g を加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、

- 5 濾過し、減圧濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.061 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

- $\delta$  2.06-2.17 (m, 2H) 2.28-2.35 (m, 2H) 3.15-3.24 (m, 2H) 3.29-3.35 (m, 1H)  
10 3.50-3.56 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 8.28 (s, 1H)

b) 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 5-メチル-2-(ピペリジン-4-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258a と同様に  
15 処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.50 (s, 9H) 2.00-2.16 (m, 4H) 2.85-2.99 (br. s, 2H) 3.23 (tt,  $J=11.9, 4.0\text{Hz}$ , 1H) 3.95 (s, 3H) 4.11-4.40 (br. s, 2H) 8.39 (s, 1H) 13.90 (s, 1H)

- 20 c) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 4-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
25 ルを実施例 119d と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.81 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 1.93–2.00 (m, 4H) 2.85–2.96 (br. s, 2H) 3.14 (quint,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H) 3.85 (s, 3H) 4.16–4.37 (br. s, 2H) 5.39 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.24 (s, 1H)

d) 3 – (2 – ブチニル) – 5 – メチル – 2 – (ピペリジン – 4 –  
 5 イル) ) – 3, 5 – ジヒドロイミダゾ [4, 5 – d] ピリダジン – 4  
– オン トリフルオロ酢酸塩

4 – [1 – (2 – ブチニル) – 6 – メチル – 7 – オキソ – 6, 7 – ジヒドロ –  
 1 H – イミダゾ [4, 5 – d] ピリダジン – 2 – イル] ピペリジン – 1 – カルボ  
 ン酸 t – ブチルエステルを実施例 115 i と同様に処理し、標記化合物を得た。

10  $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$

$\delta$  1.80 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 2.10–2.11 (m, 2H) 2.25–2.32 (m, 2H) 3.18–3.41 (m, 3H) 3.56–3.61 (m, 2H) 3.83 (s, 3H) 5.47 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 8.27 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 286.27 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 336. 3 – (2 – ブチニル) – 5 – メチル – 2 – (ピペラジン – 1 –  
 15 イル) – 3, 5 – ジヒドロイミダゾ [4, 5 – c] ピリジン – 4 – オン トリフ  
ルオロ酢酸塩

a) 3 – (2 – ブチニル) – 4 – クロロ – 3 H – イミダゾ [4, 5 – c] ピリジ  
ン

4 – クロロ – 1 H – イミダゾ [4, 5 – c] ピリジン 2.0 g、1 – プロモ – 2  
 20 – ブチン 1.37 ml、炭酸カリウム 1.98 g を N,N – ジメチルホルムアミド 1  
 5 ml に懸濁し、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水  
 にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧  
 濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン – 酢  
 酸エチル 1 : 2 溶出分画より、1 位アルキル化体と標記化合物の 1 : 1 混合物 1.

25 79 g を得た。

b) 3 – (2 – ブチニル) – 2, 4 – ジクロロ – 3 H – イミダゾ [4, 5 – c]

ピリジン

- ドライアイス-メタノール浴にて、3-(2-ブチニル)-4-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン 490 mg のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、リチウムジイソプロピルアミドのテトラヒドロフラン溶液 2.22 ml を滴下し、-66°C以下で20分間攪拌した。得られた反応混合物をヘキサクロロエタン 1.13 g のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液に、内温が-63°C以下になるように滴下して、同浴で1時間40分攪拌して、飽和塩化アンモニア水溶液を加えた。この混合物を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥してろ過した。ろ液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 2 : 1 溶出分画より茶色油状物 120 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (d6-DMSO)

δ : 1.78 (s, 3H) 5.29 (s, 2H) 7.70 (d, J=5.6Hz, 1H) 8.21 (d, J=5.6Hz, 1H)

- c) 4-[3-(2-ブチニル)-4-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 3-(2-ブチニル)-2, 4-ジクロロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン 211 mg、ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 197 mg、炭酸水素ナトリウム 222 mg をエタノールに溶解させ、80°Cで30分、室温で3時間20分攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 3 : 1 溶出分画より、標記化合物 244 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

- δ : 1.52 (s, 9H) 1.87 (s, 3H) 3.47-3.49 (m, 4H) 3.65-3.68 (m, 4H) 4.94 (s, 2H) 7.41 (d, J=5.2Hz, 1H) 8.15 (d, J=5.2Hz, 1H)

- d) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,

5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

- 4- [3- (2-ブチニル) -4-クロロ-3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.3 mmol  
相当のジメチルスルホキシド 2 ml に酢酸ナトリウム 98 mg を溶解させ、12  
5 0℃で4時間攪拌した後、反応液に炭酸カリウム 100 mg、ヨウ化メチル 1 ml  
を加えて室温にて攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水にて洗浄した。  
有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ過して、ろ液を減圧濃縮した。残  
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢酸  
エチル 1 : 10 溶出分画より得た生成物 5 mg をトリフルオロ酢酸 0.5 ml に  
10 溶解し、濃縮した。残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル  
-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化  
合物 0.55 mg を得た。

MS *m/e* (ESI) 286 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 337. 3-ベンジル-2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒ

- 15 ドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) アリル- (3-ニトロピリジン-4-イル) アミン

- 4-エトキシ-3-ニトロピリジン塩酸塩 18.0 g のエタノール 400 ml  
溶液にアリルアミン 40 ml を加え、8時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン  
20 (1 : 1) 溶出分画より標記化合物 13.6 g を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  4.00 (m, 2H) 5.29-5.35 (m, 2H) 5.87-5.98 (m, 1H) 6.63 (d,  $J=6.5$ Hz, 1H)  
8.30 (d,  $J=6.5$ Hz, 1H) 8.31 (br. s, 1H) 9.23 (s, 1H)

b) N\*4\*-アリル-2-クロロピリジン-3, 4-ジアミン

- 25 アリル- (3-ニトロピリジン-4-イル) アミン 3.02 g に 35% 塩酸 5  
5 ml を加え 90℃まで加熱した。塩化錫 19.1 g を加え、90℃で 30 分反応

させた。反応液を氷水で冷却し、氷水 250 ml を加えた。反応液を減圧濃縮した後、アンモニアメタノールの飽和溶液 250 ml を加え、20 時間攪拌した。酢酸エチル 750 ml を加え、セライト濾過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) 溶出

5 分画より標記化合物 2.88 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  3.29-3.58 (br. s, 2H) 3.84 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H) 4.26-4.37 (br. s, 1H) 5.24 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H) 5.29 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H) 5.85-5.98 (ddt,  $J=16.0, 11.0, 6.5\text{Hz}$ , 1H) 6.43 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H) 7.66 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H)

10 c) 1-アリル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン

N\*4\*-アリル-2-クロロピリジン-3, 4-ジアミン 2.88 g のアセトニトリル溶液に炭酸 N, N'-ジスシンイミジル 4.46 g のアセトニトリル 400 ml 溶液を加え、70 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル 500 ml、水 300 ml に溶解し、有機層を 1 N 塩酸 100 ml で 2 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ジクロロメタン (1 : 1) 溶出分画より標記化合物 2.30 g を得た。

15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

20  $\delta$  4.51 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H) 5.25 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H) 5.30 (d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H) 5.85-5.95 (ddt,  $J=16.0, 10.9, 5.7\text{Hz}$ , 1H) 6.91 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H) 8.10 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H) 8.99 (br. s, 1H)

d) 1-アリル-3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン

25 1-アリル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン 1.05 g の N, N-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に炭酸カリ

ウム 0.76 g およびベンジルブロマイド 0.94 g を加え、室温で 14 時間攪拌した。水 300 ml および酢酸エチル 300 ml を加え、有機層を水 100 ml で 3 回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 100 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 1.57 g を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  4.56 (d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H) 5.23 (d,  $J=16.0\text{Hz}$ , 1H) 5.30 (d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H) 5.44 (s, 2H) 5.85-5.95 (ddt,  $J=16.0, 10.9, 5.7\text{Hz}$ , 1H) 6.91 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H) 7.25-7.34 (m, 5H) 8.08 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H) 8.99 (br. s, 1H)

e) 3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピ

10 リジン-2-オン

1-アリル-3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン 0.75 g の 1, 4-ジオキサン 15 ml 溶液に水 1.5 ml、4-メチルモルホリン N-オキシド 1.06 g、2% オスミウム酸水溶液 3 ml および過ヨウ素酸ナトリウム 1.94 g の水溶液 6 ml を加え、18 時間

15  $60^\circ\text{C}$  で加熱した。水 200 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を水  $2 \times 50\text{ml}$  と塩化ナトリウムの飽和水溶液 50 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) 溶出分画より標記化合物 0.38 g を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  5.44 (s, 2H) 7.01 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H) 7.30-7.38 (m, 5H) 8.08 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H) 9.18 (s, 1H)

f) 3-ベンジル-2, 4-ジクロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン

25 3-ベンジル-4-クロロ-1, 3-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン 0.383 g にオキシ塩化リン 5 ml および五塩化リン 0.338



gを加え、24時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を氷水50gに注ぎ、酢酸エチル100mlで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン(2:1)溶出分画より標記化合物0.13gを得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  5.43 (s, 2H) 7.12 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H) 7.30–7.38 (m, 5H) 8.18 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H)

g) 4-(3-ベンジル-4-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

- 10 3-ベンジル-2,4-ジクロロ-1,3-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン0.127gのN,N-ジメチルホルムアミド1ml溶液にピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.094gを加え、150°Cで2時間加熱した。酢酸エチル25mlを加え、有機層を水10mlで3回と塩化ナトリウムの飽和水溶液10mlで順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮
- 15 した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン(3:2)溶出分画より標記化合物0.029gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.44 (s, 9H) 3.21–3.25 (m, 4H) 3.49–3.53 (m, 4H) 5.53 (s, 2H) 7.08 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H) 7.30–7.38 (m, 5H) 8.14 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H)

- 20 h) 3-ベンジル-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-(3-ベンジル-4-クロロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.029gのN,N-ジメチルホルムアミド2ml溶液に水1mlおよび35%塩酸1mlを加え、

- 25 36時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー(アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有))を用い

た。)にて精製し、標記化合物 0.006 g を得た。

MS  $m/e$  (ESI) 310.29 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 338. 3-(2-ブチニル)-2-(ピペラジン-1-イル)-3,5-ジヒドロイミダゾ [4,5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

5 a) 2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル

2-ブロモ-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボニトリル [CAS No 50847-09-1] 90.6 g の N,N-ジメチルホルムアミド 520 ml 溶液に炭酸カリウム 69.8 g および 1-ブロモ-2-ブチン 74 ml の N,N-  
10 -ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液を加え、50℃で8時間加熱した。酢酸エチル 1 l と水 500 ml を加え、有機層を水 500 ml で2回と塩化ナトリウムの飽和水溶液 500 ml で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4) 溶出分画より標記化合物 48.0 g を得た。

15  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.87 (t,  $J=2.3$ Hz, 3H) 4.85 (q,  $J=2.3$ Hz, 2H)

b) 2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル

2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-1H-イミダゾール-4,5-ジカルボ  
20 ニトリル 48.0 g のエタノール 500 ml 溶液に濃硫酸 25 ml を加え、110時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 500 ml と水 500 ml に溶解し、水酸化カリウムで pH 8 に調整した。水層を酢酸エチル 500 ml で抽出し、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢  
25 酸エチル-ヘキサン (1:3) 溶出分画より標記化合物 21.7 g を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.43 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H) 1.87 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 4.46 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 4.85 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

c) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステ

5 ル

2-ブロモ-1-(2-ブチニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 エチルエステル 21.7 g を実施例 115b と同様に処理し、標記化合物 25.1 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

10  $\delta$  1.43 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H) 1.49 (s, 9H) 1.87 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.44 (q,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H) 4.68 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

15 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-エトキシカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 25.1 g のエタノール 500 ml 溶液に 5N 水酸化ナトリウム溶液 16 ml を加え、2 時間室温で攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル 1 l および水 500 ml に溶解し、2N 塩酸 50 ml を加えた。有機層を塩化ナトリウムの飽和水溶液 200 ml で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し標記化合物 23.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.87 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.61 (m, 4H) 4.68 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H)

25 e) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

-10°C で 4-[1-(2-ブチニル)-4-カルボキシ-5-シアノ-1H

- ーイミダゾールー2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル  
 22.9 g のテトラヒドロフラン 600 ml に トリエチルアミン 6.9 g および  
 クロロギ酸イソブチル 10.19 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下  
 した。沈殿物を濾過で除去した後、溶液を再び -10℃ まで冷却し、水素化ホウ  
 5 素ナトリウム 9.45 g の水 100 ml 溶液を滴下した。1 時間後、酢酸エチル  
 500 ml および水 500 ml を加え、1 N 塩酸で pH 5 に一度調整した後、炭  
 酸水素ナトリウムの飽和水溶液で pH 10 に調整した。有機層を水 500 ml と  
 塩化ナトリウムの飽和水溶液 500 ml で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し  
 減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エ  
 10 チル-ヘキサン (4 : 1) 溶出分画より標記化合物 19.1 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.3Hz, 3H) 2.26 (t, J=6.3Hz, 1H) 3.13-3.17 (m,  
 4H) 3.53-3.57 (m, 4H) 4.58 (q, J=2.3Hz, 2H) 4.64 (d, J=6.3Hz, 2H)

f) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミル-1H-イミダ

- 15 ゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イ  
 ミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.

- 35 g のジクロロメタン 5 ml 溶液に二酸化マンガンを 3.28 g を加え、反応液  
 を室温で 15 時間、加熱還流下で 5 時間攪拌した後、濾過し減圧濃縮した。残渣  
 20 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (2 :  
 3) 溶出分画より標記化合物 1.11 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.88 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.24-3.28 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H)  
 4.70 (q, J=2.3Hz, 2H) 9.87 (s, 1H)

- 25 g) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニ  
ルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t

ーブチルエステル

5℃で窒素の雰囲気下、ジエチルホスホノ酢酸エチル 0.243 g のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に水素化ナトリウム 0.038 g を加えた。4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ホルミル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.310 g のテトラヒドロフラン 5 ml を加え、30分攪拌した。酢酸エチル 50 ml および 0.1 N 水酸化ナトリウム 25 ml を加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (3:7) 溶出分画より標記化合物 0.380 g を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.33 (t, J=7.4Hz, 3H) 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.25 (q, J=7.4Hz, 2H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

h) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-カルボキシビニル)

15 -1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-エトキシカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 338 d と同様に処理し標記化合物を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H) 4.59 (q, J=2.3Hz, 2H) 6.70 (d, J=15.8Hz, 1H) 7.50 (d, J=15.8Hz, 1H)

i) 4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-アジドカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-

25 ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-カル

ボキシビニル) - 1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸  
 t-ブチルエステル 0.200 g、トリエチルアミン 0.073 ml およびジフ  
 ェニルホスホン酸アジド 0.108 ml の t-ブタノール 2 ml 溶液を 4 時間 5  
 0℃で加熱した。酢酸エチル 50 ml を加え、水 20 ml で洗浄した。有機層を  
 5 硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
 ィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 3) 溶出分画より標記化合物 0.  
 178 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.86 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.19-3.23 (m, 4H) 3.55-3.59 (m, 4H)  
 10 4.59 (q, J=2.2Hz, 2H) 6.67 (d, J=15.4Hz, 1H) 7.56 (d, J=15.4Hz, 1H)

j) 4-[4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブ  
 チニル)-5-シアノ-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カル  
 ボン酸 t-ブチルエステル

窒素の雰囲気下、4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-(2-アジ  
 15 ドカルボニルビニル)-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カル  
 ボン酸 t-ブチルエステル 0.178 g の t-ブタノール 10 ml 溶液を 15  
 時間加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
 ィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (9 : 11) 溶出分画より標記化合物 0.  
 169 g を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.16-3.19 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H)  
 4.51 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.83 (d, J=15.0Hz, 1H) 6.43-6.53 (m, 1H) 7.55-7.66 (m,  
 1H)

k) 4-[4-(2-t-ブトキシカルボニルアミノビニル)-1-(2-ブ  
 25 チニル)-5-カルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1  
 -カルボン酸 t-ブチルエステル

4- [4- (2-*t*-ブトキシカルボニルアミノビニル) -1- (2-ブチニル) -5-シアノ-1*H*-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステルを実施例 332b と同様に処理し標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

5 δ 1.48 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.2Hz, 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.68 (q, J=2.2Hz, 2H) 5.90 (br. s, 1H) 6.36 (br. d, J=14.8Hz, 1H) 6.92 (br. d, J= 8.4Hz, 1H) 7.45 (br. s, 1H) 7.52 (m, 1H)

1) 3- (2-ブチニル) -2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

10 4- [4- (2-*t*-ブトキシカルボニルアミノビニル) -1- (2-ブチニル) -5-カルバモイル-1*H*-イミダゾール-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 0.0075 g のエタノール 0.3 ml 溶液に 5 N 塩酸 0.1 ml を加え、15 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相 (0.1% トリフルオロ酢酸含有) を用いた。) にて精製し、標記化合物 0.0043 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.81 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 5.15 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.60 (d, J=7.1Hz, 1H) 7.18 (d, J=7.1Hz, 1H)

MS *m/e* (ESI) 272.32 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

20 実施例 339. 3- (2-ブチニル) -5- (2-フェニルエチル) -2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 4- [3- (2-ブチニル) -4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-3*H*-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 *t*-

25 ブチルエステル

3- (2-ブチニル) -2- (ピペラジン-1-イル) -3, 5-ジヒドロイ

ミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩を実施例 258  
a と同様に処理し標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.35-3.39 (m, 4H) 3.60-3.64 (m, 4H)  
5 5.07 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 6.55 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H) 6.97 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H)

b) 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェニルエチル)-2-(ピペラジン  
-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン ト  
リフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-イミダ  
10 ゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ  
ルエステルおよび (2-ブロモエチル) ベンゼンを用いて実施例 258 b と同様  
に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.05 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65  
15 (m, 4H) 4.26 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H) 5.18 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.46 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H)  
7.15 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) 7.16-7.30 (m, 5H)

MS  $m/e$  (ESI) 376.36 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例 340. 3-(2-ブチニル)-5-(2-フェノキシエチル)-2-  
(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン

20 -4-オン トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-4, 5-ジヒドロ-3H-イミダ  
ゾ [4, 5-c] ピリジン-2-イル] ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチ  
ルエステルおよび 2-ブロモエチルフェニルエーテルを用いて実施例 258 b と  
同様に処理し、標記化合物を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.80 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 4.30 (t,  $J=5.5\text{Hz}$ ,



2H) 4.44 (t, J=5.5Hz, 2H) 5.16 (q, J=2.4Hz, 2H) 6.59 (d, J=6.1Hz, 1H)  
6.87-6.91 (m, 3H) 7.20-7.24 (m, 2H) 7.50 (d, J=6.1Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 392.34 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 3 4 1. 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - オキソ - 2 - フェニルエチ

5 ル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 3, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c]

ピリジン - 4 - オン トリフルオロ酢酸塩

4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダ  
ゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチ  
ルエステルおよび 2 - ブロモアセトフェノンを用いて実施例 2 5 8 b と同様に処

10 理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )

$\delta$  1.79 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.46-3.50 (m, 4H) 3.64-3.68 (m, 4H) 5.16 (q, J=2.3Hz,  
2H) 5.61 (s, 2H) 6.65 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.37 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.57 (t, J=8.0Hz,  
2H) 7.69 (t, J=8.0Hz, 1H) 8.10 (d, J=8.0Hz, 2H)

15 MS  $m/e$  (ESI) 392.34 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 3 4 2. 2 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン

- 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 5 - イルメ

チル] ベンゾニトリル トリフルオロ酢酸塩

4 - [1 - (2 - ブチニル) - 7 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - イミダ  
20 ゾ [4, 5 - d] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 t - ブチ  
ルエステルおよび 2 - ブロモメチルベンゾニトリルを用いて実施例 2 5 8 b と同  
様に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CD_3OD$ )

$\delta$  1.78 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.64-3.67 (m, 4H) 5.14 (q, J=2.3Hz,  
25 2H) 5.47 (s, 2H) 6.67 (d, J=7.0Hz, 1H) 7.20 (dd, J=7.2, 1.0Hz, 1H) 7.46 (td,  
J=7.2, 1.0Hz, 1H) 7.50 (d, J=7.0Hz, 1H) 7.60 (td, J=7.2, 1.0Hz, 1H) 7.80 (dd,

J=7.2, 1.0Hz, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 387.34 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

実施例 343. 3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジニン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸 メ

5 チルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 4-[1-(2-ブチニル)-4-ヒドロキシメチル-5-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチル  
ルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-5-シアノ-4-ヒドロキシメチル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 3.

596 gのエタノール50 ml溶液に硫化アンモニウム50%水溶液10 mlを加え、16時間室温で攪拌した。酢酸エチル400 mlを加え、水100 mlで3回と塩化ナトリウムの飽和水溶液100 mlで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、

15 酢酸エチル-ヘキサン (4:1) 溶出分画より標記化合物 3.221 gを得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.17-3.21 (m, 4H) 3.54-3.60 (m, 4H) 3.62 (t, J=5.8Hz, 1H) 4.68 (d, J=5.8Hz, 2H) 5.05 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.35 (br. s, 1H) 8.46 (br. s, 1H)

20 b) 4-[4-(t-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-1-(2-ブチニル)-5-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチル  
ルエステル

4-[1-(2-ブチニル)-4-ヒドロキシメチル-5-チオカルバモイル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 3.221 gのN,N-ジメチルホルムアミド25 ml溶液にイミダゾール0.668 gおよびt-ブチルクロロジフェニルシラン2.70 gを加え、1

6時間室温で攪拌した。酢酸エチル300mlを加え、有機層を水100mlで3回と塩化ナトリウムの飽和水溶液100mlで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチルーヘキサン(2:3)溶出分画より標記化合物4.357gを得た。

5  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.05 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.06-3.11 (m, 4H) 3.53-3.57 (m, 4H) 4.74 (s, 2H) 5.19 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 7.31 (br. d,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H) 7.37 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H) 7.44 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.63 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H) 9.28 (br. d,  $J=4.1\text{Hz}$ , 1H)

10 c) 4-[4-(*t*-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-1-(2-ブチニル)-5-メチルスルファニルカルボニミドイル-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

4-[4-(*t*-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル)-1-(2-ブチニル)-5-チオカルバモイル-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-

15 1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル 4.351gのジクロロメタン100ml溶液にテトラフルオロほう酸トリメチルオキソニウム1.23gを加え、室温で15時間攪拌した。酢酸エチル300mlを加え、有機層を炭酸水素ナトリウム飽和水溶液100mlと塩化アンモニウム飽和水溶液100mlで順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。標記化合物4.439gを得た。

20  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.05 (s, 9H) 1.49 (s, 9H) 1.84 (br. s, 3H) 2.36 (br. s, 3H) 3.11-3.15 (m, 4H) 3.54-3.58 (m, 4H) 4.63 (br. s, 2H) 4.66 (br. s, 2H) 7.37 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H) 7.44 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 7.63 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 4H)

25 d) 4-[1-(2-ブチニル)-4-ヒドロキシメチル-5-メチルスルファニルカルボニル-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 *t*-ブチルエステル

4- [4- (t-ブチルジフェニルシラニルオキシメチル) -1- (2-ブチニル) -5-メチルスルファニルカルボニミドイル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 5.05 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に 5 N 塩酸 30 ml を加え、2 時間室温で攪拌した。

- 5 溶媒を減圧濃縮し残渣をジクロロメタン 100 ml に溶解し、二炭酸ジ-t-ブチル 2.05 g を加え、5 N 水酸化ナトリウムでアルカリ性にたもち、2 時間攪拌した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3) 溶出分画より標記化合物 2.24 g を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 2.47 (s, 3H) 3.21-3.25 (m, 4H) 3.27 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.81 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 4.89 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H)

e) 4- [1- (2-ブチニル) -4-ホルミル-5-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-

- 15 ブチルエステル

4- [1- (2-ブチニル) -4-ヒドロキシメチル-5-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル] ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例 115 g と同様に処理し、標記化合物を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.84 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 2.58 (s, 3H) 3.22-3.26 (m, 4H) 3.56-3.60 (m, 4H) 4.80 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 9.88 (s, 1H)

f) 2- (4-t-ブトキシカルボニルピペラジーン-1-イル) -3- (2-ブチニル) -4-オキソ-3, 4-ジヒドロイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-5, 6-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 6-メチルエステル

- 25 5, 6-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 6-メチルエステル

ベンジルオキシカルボニルアミノ- (ジメトキシホスホリル) -酢酸 メチル

エステル 0.174 g のジクロロメタン 2 ml 溶液に 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン 0.079 g および 4-[1-(2-ブチニル)-4-ホルミル-5-メチルスルファニルカルボニル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 0.194 g のジクロロメタン 5 ml を加え、16 時間室温で攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (3:2) 溶出分画より標記化合物 0.147 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.37-3.41 (m, 4H) 3.59-3.64 (m, 4H)  
 10 3.83 (s, 3H) 5.04 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.46 (s, 2H) 7.33-7.38 (m, 3H) 7.41 (s, 1H) 7.45-7.48 (m, 2H)

g) 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-6-トリメトキシメチル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジーン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

15 窒素の雰囲気下、メタノール 2 ml にナトリウム 0.023 g を加え、水素の発生が終わったら 2-(4-t-ブトキシカルボニルピペラジーン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-5,6-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 6-メチルエステル 0.147 g のメタノール 2 ml 溶液を加えた。16 時間室温で攪拌した後、酢酸エチル 40 ml、塩化アンモニウムの 5% 水溶液 20 ml および 1N 塩酸 1 ml を加え、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル溶出分画より標記化合物 0.108 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

25  $\delta$  1.50 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.20 (s, 9H) 3.37-3.41 (m, 4H) 3.59-3.64 (m, 4H) 5.07 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 6.82 (s, 1H) 8.60 (br. s, 1H)

h) 3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジニン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-6-トリメトキシメチル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを実施例3381と同様に処理し標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.81 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.49 (m, 4H) 3.64-3.67 (m, 4H) 3.95 (s, 3H)  
10 5.17 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 7.35 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 330.16 ( $\text{MH}^+-\text{CF}_3\text{COOH}$ )

実施例344. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-4-オキソ-2-(ピペラジニン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

15 4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-6-トリメトキシメチル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジニン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル0.030gのN,N-ジメチルホルムアミド2ml溶液に炭酸カリウム0.024gおよびヨウ化メチル0.027mlを加え、50℃で48時間加熱した。酢酸エチル2mlおよび水2mlを加え、  
20 水層を酢酸エチル1mlで抽出し、有機層を合わせ、二等分した。そのひとつを窒素気流で濃縮し残渣をメタノール0.5mlに溶解し1時間5N塩酸0.1mlで処理した。溶媒を除去し残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-水系移動相(0.1%トリフルオロ酢酸含有)を用いた。)にて精製し、  
標記化合物0.007gを得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.81 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.45-3.48 (m, 4H) 3.62-3.65 (m, 4H) 3.74 (s, 3H)

3.94 (s, 3H) 5.17 (q, J=2.4Hz, 2H) 7.25 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 344.30 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 3 4 5. 3 - (2 - ブチニル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 -

5 カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

実施例 3 4 4 で二等分した残りの有機層を窒素気流で濃縮し、残渣を 28% アンモニア水 1 ml で処理し、48 時間封管で加熱還流した。溶媒を減圧濃縮し、以降実施例 1 1 5 i と同様に処理し、標記化合物 0.010 g を得た。

MS *m/e* (ESI) 329.32 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

10 実施例 3 4 6. 3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 5 - (2 - オキソ - 2 - フェニルエチル) - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 6 - トリメトキシメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t* - ブチルエステルおよび 2 - ブロモアセトフェノンを実施例 3 4 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 448.31 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

20 実施例 3 4 7. 3 - (2 - ブチニル) - 5 - (2 - シアノベンジル) - 4 - オキソ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 4, 5 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 6 - カルボン酸 メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

4 - [3 - (2 - ブチニル) - 4 - オキソ - 6 - トリメトキシメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 3 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *t* - ブチルエステルおよび 2 - ブロモメチルベンゾニトリルを実施例 3 4 4 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 445.32 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 348. 3-(2-ブチニル)-5-(2-シアノベンジル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-4,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

4-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-6-トリメトキシメチル-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルおよび2-ブロモメチルベンゾニトリルを実施例 345 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS *m/e* (ESI) 430.34 ( $MH^+-CF_3COOH$ )

10 実施例 349. 1-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

a)-1 3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン  
および

15 a)-2 1-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン

2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン 0.184 g の N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に炭酸カリウム 0.166 g および 2-ブチニルプロマイド 0.106  $\mu$ l を加え、室温で 18 時間攪拌した。酢酸エチル 50 ml を加え、水 20 ml で三回、塩化ナトリウムの飽和水溶液 20 ml で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (4:1) 溶出分画より、3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン 0.175 g を得、ヘキサン-酢酸エチル (2:3) 溶出分画より、1-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピ

20

25



リダジン-4-オン 0.033 g を得た。

3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3,5-ジヒドロイミダゾ  
[4,5-d]ピリダジン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

5 δ 1.82 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.32 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.19 (s, 1H)

1-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ  
[4,5-d]ピリダジン-4-オン

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.90 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.20 (s, 1H)

10 b) 4-[1-(2-ブチニル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒド  
ロ-1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カ  
ルボン酸 t-ブチルエステル

1-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-1,5-ジヒドロイミダゾ  
[4,5-d]ピリダジン-4-オンおよびピペラジン-1-カルボン酸 t-

15 ブチルエステルを実施例 119c と同様に処理し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.3Hz, 3H) 3.30-3.34 (m, 4H) 3.59-3.63 (m, 4H)  
3.90 (s, 3H) 4.70 (q, J=2.3Hz, 2H) 8.11 (s, 1H)

c) 1-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-1,

20 5-ジヒドロイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸  
塩

4-[5-メチル-1-(2-ブチニル)-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-  
1H-イミダゾ[4,5-d]ピリダジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボ  
ン酸 t-ブチルエステルを実施例 115i と同様に処理し、標記化合物を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.84 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.44-3.48 (m, 4H) 3.58-3.62 (m, 4H) 3.86 (s, 3H)

4.96 (q, J=2.4Hz, 2H) 8.39 (s, 1H)

MS *m/e* (ESI) 287.17 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 350. 2-[(1R\*, 2R\*) 2-アミノシクロヘキシルアミノ]-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピ

5 リダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オンおよびトランス-1, 2-シクロヘキサンジアミンを実施例 119c と同様に反応し、逆相系高速液体クロマトグラフィーで精製し標記化合物を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.39-1.49 (m, 2H) 1.50-1.61 (m, 2H) 1.80 (t, J=2.3Hz, 3H) 1.85-1.92 (m, 2H) 2.11-2.18 (m, 2H) 3.19 (td, J=11.0, 4.1Hz, 1H) 3.80 (s, 3H) 3.93 (td, J=11.0, 4.2Hz, 1H) 4.91 (dq, J=18.0, 2.3Hz, 1H) 5.44 (dq, J=18.0, 2.3Hz, 1H) 8.07 (s, 1H)

15 MS *m/e* (ESI) 315.19 (MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

実施例 351. 2-[(1R\*, 2S\*) 2-アミノシクロヘキシルアミノ]-3-(2-ブチニル)-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピ  
リダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

3-(2-ブチニル)-2-クロロ-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-4-オンおよびシス-1, 2-シクロヘキサンジアミンを実施例 119c と同様に反応し、逆相系高速液体クロマトグラフィーで精製し標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

δ 1.54-1.68 (m, 3H) 1.71-1.81 (m, 2H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 1.85-1.91 (m, 2H) 1.91-2.01 (m, 1H) 3.69 (m, 1H) 3.80 (s, 3H) 4.37 (m, 1H) 5.04 (dq, J=18.3, 2.4Hz, 1H) 5.55 (dq, J=18.3, 2.4Hz, 1H) 8.09 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 315.27 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

実施例 352. 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン トリフルオロ酢酸塩

5 a) 5-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

4, 5-ジアミノ-2-メチル-2H-ピリダジン-3-オン 0.560 g と 4-ピリジンカルバルデヒド 0.535 g をニトロベンゼン 10 ml に加え、窒素の雰囲気下で 3 時間 190 度で加熱した。反応液を冷却し、沈殿物を濾取し、

10 標記化合物 0.381 g を得た。

$^1H$ -NMR ( $d_6$ DMSO)

$\delta$  3.78 (s, 3H) 8.14 (d,  $J=6.0$ Hz, 2H) 8.48 (s, 1H) 8.76 (d,  $J=6.0$ Hz, 2H)

MS  $m/e$  (ESI) 228.1 ( $MH^+$ )

15 b) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

5-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-1, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オンおよび 2-ブチニルブロマイドを実施例 119 d と同等に処理し、標記化合物を得た。

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )

20  $\delta$  1.84 (t,  $J=2.3$ Hz, 3H) 3.91 (s, 3H) 5.37 (q,  $J=2.3$ Hz, 2H) 7.89 (d,  $J=6.1$ Hz, 2H) 8.32 (s, 1H) 8.85 (d,  $J=2.3$ Hz, 2H)

c) 4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]-1-(4-メトキシベンジル)ピリジニウムクロライド

25 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピリジン-4-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン 0.045 g と p-メト

キシベンジルクロライド 0.060 ml を N, N-ジメチルホルムアミド 0.100 ml に加え、窒素の雰囲気下、65度で4時間攪拌した。反応液を冷却し、アセトン 1 ml とジエチルエーテル 1 ml を加え、沈殿物を濾取し、標記化合物 0.060 g を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

$\delta$  1.75 (t,  $J=2.3\text{Hz}$ , 3H) 3.74 (s, 3H) 3.77 (s, 3H) 5.64 (q,  $J=2.3\text{Hz}$ , 2H) 5.86 (s, 2H) 7.05 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H) 7.54 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H) 8.43 (s, 1H) 8.70 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H) 9.24 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H)

d) 3-(2-ブチニル)-2-[1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル]-5-メチル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン

4-[1-(2-ブチニル)-6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-2-イル]-1-(4-メトキシベンジル)ピリジニウムクロライド 0.060 g のメタノール 5 ml 溶液に水素化

15 ホウ素ナトリウム 0.020 g を加え、1時間攪拌した。水 15 ml および 5 N 塩酸 0.1 ml を加え、還元剤をクエンチした後、5 N 水酸化ナトリウム 1 ml でアルカリ性にし、酢酸エチル 30 ml で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メタノール-酢酸エチル (1:19) 溶出分画より、標記化合物 0.033 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  1.80 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 2.71-2.78 (m, 4H) 3.25-3.28 (m, 2H) 3.62 (s, 2H) 3.82 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 5.30 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.61 (m, 1H) 6.89 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 2H) 7.30 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 2H) 8.22 (s, 1H)

25 e) 3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン

－4－オン トリフルオロ酢酸塩

- 3－(2－ブチニル)－2－[1－(4－メトキシベンジル)－1, 2, 3, 6－テトラヒドロピリジン－4－イル]－5－メチル－3, 5－ジヒドロイミダゾ[4, 5－d]ピリダジン－4－オン 0.033 g の 1, 2－ジクロロエタン 5 ml 溶液にクロロギ酸(1－クロロエチル) 0.10 ml を加え、90分加熱還流した。メタノール 5 ml を加え、さらに4時間加熱還流した後、溶媒を減圧濃縮し、残渣を逆相系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.010 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )

- 10  $\delta$  1.81 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 2.89–2.94 (m, 2H) 3.52 (t,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H) 3.84 (s, 3H) 4.01 (q,  $J=2.8\text{Hz}$ , 2H) 5.27 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 6.67 (m, 1H) 8.30 (s, 1H)

MS  $m/e$  (ESI) 284.22 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

## [試験例 1]

## DPP IV 阻害作用の測定

反应用緩衝液 (50mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA) にブタ腎臓より得られた DPP-IV を  $10 \text{ m}\mu/\text{mL}$  になるよう溶解し、これを  $110 \mu\text{l}$  添加した。さらに薬物を  $15 \mu\text{l}$  添加した後、室温で 20 分間インキュベーションし、2 mM に溶解した Gly-Pro-p-nitroanilide を  $25 \mu\text{l}$  (最終濃度 0.33 mM) 加えて、酵素反応を開始した。反応時間は 20 分とし、1 N リン酸溶液  $25 \mu\text{l}$  加え、反応を停止した。この 405 nm における吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求め  $\text{IC}_{50}$  を算出した。

10

表 1

実施例番号	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$
実施例 1	0.287
実施例 4	0.211
実施例 7	0.401
実施例 9	0.141
実施例 12	0.183
実施例 13	0.125
実施例 16	0.272
実施例 20	0.152
実施例 22	0.170
実施例 29	0.310
実施例 53	0.0469
実施例 64	0.126
実施例 73	0.0334
実施例 76	0.0865

实施例 7 9	0. 0 3 5 7
实施例 8 2	0. 1 6 1
实施例 8 3	0. 0 2 7 4
实施例 8 6	0. 0 0 4 0 8
实施例 8 8	0. 0 0 2 8 9
实施例 9 8	0. 0 0 9 6 9
实施例 1 0 9	1. 4 8
实施例 1 1 9	0. 1 5 4
实施例 1 2 0	0. 1 1 6
实施例 1 2 2	0. 0 1 5 3
实施例 1 2 9	0. 1 1 5
实施例 1 4 2	0. 0 6 8 5
实施例 1 4 6	0. 0 8 1 7
实施例 1 5 9	0. 0 3 7 7
实施例 2 2 9	0. 0 0 8 9 7
实施例 2 3 0	0. 0 0 0 8 9 0
实施例 2 3 4	0. 0 0 1 7 4
实施例 2 3 5	0. 0 0 1 4 4
实施例 2 3 8	0. 0 0 1 1 9
实施例 2 4 3	0. 0 0 2 1 5
实施例 2 4 8	0. 0 0 6 4 0
实施例 2 6 6	0. 0 0 1 5 5
实施例 2 6 7	0. 0 0 7 2 2
实施例 2 9 7	0. 0 0 6 2 2
实施例 3 1 1	0. 0 7 7 5

実施例 3 4 1	0. 0 0 7 3 2
-----------	--------------

[試験例 2]

正常マウスの耐糖能に対する効果 (i n v i v o 試験)

動物：雄性 C 5 7 B L / 6 N マウス (日本チャールス・リバーより購入)

方法：

5 [被検化合物の調整及び投与]

被検化合物は、下表に示した用量で、0. 5 % メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁した。この被検化合物と NVP DPP 7 2 8 (米国特許 6 0 1 1 1 5 5 号) の懸濁液もしくは、溶媒対照群である 0. 5 % MC 溶液を 1 0 m L / k g の容量で経口投与し、その 3 0 分後に、グルコース溶液を 1 0 m L / k g の容量で

10 経口投与した。グルコースは、2 g / k g の用量で経口投与した。

[採血および血糖値の測定]

被検物質および NVP DPP 7 2 8 の投与直前とグルコース溶液の投与直前および投与後 3 0、6 0、1 2 0 分後に、無麻酔下でマウスの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液 1 0  $\mu$  L を採取し、直ちに 0. 6 M 過塩素酸 1 4

15 0  $\mu$  L に混合する。遠心分離 (1 5 0 0 g、1 0 分、4  $^{\circ}$ C、冷却遠心機 G S - 6 K R、ベックマン (株)) して得た上清中のグルコースをグルコース C I I テストワコー (和光純薬工業) を用いて測定した。

結果：

0. 5 % MC 溶液、NVP DPP 7 2 8 及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から 1 2 0 分後までの血糖一時間曲線下面積 ( $AUC_{0-120}$ ; Area Under the Curve) を算出した。0. 5 % MC 溶液投与群の  $AUC_{0-120}$  を 1 0 0 %、NVP DPP 7 2 8 (1 0 m g / k g) 投与群の  $AUC_{0-120}$  を 0 % としたときの、被検化合物の耐糖能改善度を以下の式で計算した。

25 耐糖能改善度 (%) = (被検化合物の  $AUC_{0-120}$  - NVP DPP 7 2 8 (1



$$\frac{(0.5\% \text{ MC溶液投与群のAUC}_{0-120})}{(0.1\% \text{ MC溶液投与群のAUC}_{0-120})} \times 100$$

この%値が低いほど耐糖能改善が良いことを示す。

- 5 本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から、上記の *in vivo* 実験によって、経口投与により、0.1～10 (mg/kg) の投与量で、正常マウスの耐糖能に対して明確な効果を見出すことができた。

### 〔試験例3〕

#### 10 in vivo 試験における投与タイミング許容性

食後高血糖是正のための薬剤は、理想的には食事直前の服薬でも、食事の1時間前の服薬であっても同等な食後高血糖改善作用をもたらすことが求められる。このことにより服薬タイミングの許容性を広げ、さらに確実な薬効が期待できる優れた薬剤となる。

#### 15 方法：

試験例2で示した *in vivo* 試験（0.5時間前投与）とあわせて、

1. グルコース負荷(2g/kg)と同時に被検化合物を投与（被検化合物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、これを等容量のグルコース溶液と混合し、10ml/kgの用量で経口投与）
  - 20 2. グルコース負荷(2g/kg)の1時間前に被検化合物を投与（グルコース溶液の経口投与の1時間前に、0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁した被検化合物を経口投与する。いずれも10ml/kgの用量で経口投与）
- の各試験を行った。各試験において、それぞれの耐糖能改善度を算出し、好ましくは3倍以内の投与量の差で同等の改善度を示すこと、最も好ましくは同一投与量で同等の改善度を示すことで投与タイミング許容性を判断することができる。
- 25 本発明にかかる代表的な化合物（特に実施例82、119、120、122、2

29および267からなる群から選ばれる化合物)が、上記投与タイミング許容性があることを見出すことができた。

[試験例4]

5 目的：雄性Wistarラットの絶食時血糖に対する被検化合物の効果

(in vivo試験)

動物：雄性Wistarラット (日本チャールス・リバーより購入)

方法：

[被検化合物の調製及び投与]

- 10 被検化合物を0.5%メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁し、5 mL/kgの容量で経口投与した。媒体対照群は、0.5%MC溶液とし、5 mL/kgの容量で経口投与した。

[採血および血糖の測定]

- 15 被検化合物または0.5%MC溶液の投与直前および投与後0.5, 1及び3時間後に無麻酔下でラットの尾静脈を剃刀で傷つけわずかに出血させる。血液100 µLを採血し、0.6M 過塩素酸溶液140 µLと混合する。遠心分離 (3000 g、10分、4℃) して得られた上清をグルコースCIIテストワコー (和光純薬工業) を用いて測定した。

結果：

- 20 本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から (特に実施例82、119、120、122、229および267からなる群から選ばれる化合物において)、上記のin vivo実験によって、経口投与により、10~30 (mg/kg) の投与量で、いずれの採血ポイントにおいても、媒体対照群との間に、血糖値に有意差を与えない化合物を見出した。

25 [試験例5]

雄性 Zucker fa/fa ラット (肥満2型糖尿病モデル動物) の耐糖能に対する被検化

化合物の効果 (in vivo 試験)

動物：雄性 Zucker fa/fa ラット (日本チャールス・リバーより購入)

方法：

[被検化合物の調製及び投与]

- 5 被検化合物は、0.5%メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁した。この被検化合物の懸濁液もしくは、溶媒対照群である0.5%MC溶液を5 mL/kgの容量で経口投与し、その0.5時間後に、グルコース溶液を5 mL/kgの容量で経口投与した。グルコースは、2 g/kgの用量で経口投与した。

[採血方法および血糖、インスリン及びGLP-1の測定]

- 10 化合物または0.5%MC溶液の投与直前およびグルコース負荷直前と負荷後0.5、1、2、3時間のポイントにおいて、無麻酔下でラットの尾静脈を剃刃で傷つけわずかに出血させる。血液250  $\mu$ Lをヘパリン塗布したキャピラリーにて採血し、遠心チューブに移す。遠心分離 (10000 g、2分、4°C) して得られた上清中のインスリン及びGLP-1をそれぞれ、インスリン測定キット
- 15 (森永生科学研究所) とActive GLP-1 ELISAキット (Linco) を用いて測定した。同時に、血液10  $\mu$ Lを採血し、0.6M 過塩素酸溶液140  $\mu$ Lと混合する。遠心分離 (3000 g、10分、4°C) して得られた上清をグルコースCIIテストワコー (和光純薬工業) を用いて測定した。グルコース負荷後3時間のポイントは、血糖のみを測定した。

20 結果：

- 0.5%MC溶液及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から3時間後までの血糖-時間曲線下面積 ( $AUC_{Glu(0-3h)}$  Area Under the Curve)、インスリン-時間曲線下面積 ( $AUC_{Ins(0-2h)}$ ) 及びGLP-1-時間曲線下面積 ( $AUC_{GLP-1(0-2h)}$ ) を算出した。0.5%MC
- 25 C溶液投与群のAUCを100%としたときの、被検化合物による耐糖能の変化、インスリンレベルの変化及びGLP-1レベルの変化を以下の式で計算した。

・耐糖能の変化率 (%) = 被検化合物投与群の  $AUC_{0-3h}$  / (0.5% MC 溶液投与群の  $AUC_{0-3h}$ ) X 100

・インスリン及びGLP-1レベルの変化率 (%) = 被検化合物投与群の  $AUC_{0-2h}$  / (0.5% MC 溶液投与群の  $AUC_{0-2h}$ ) X 100

- 5 本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から（特に実施例82、119、120、122、229および267からなる群から選ばれる化合物において）、上記の *in vivo* 実験によって、経口投与により、0.1~10 (mg/kg) の投与量で、インスリンの変化 (%) と GLP-1 レベルの変化 (%) が 100 より高く、耐糖能の変化率 (%) が 100 よりも低い化合物を見出した。

10

#### [試験例6]

#### <薬物代謝酵素（チトクロームP450）に対する評価>

- P450 組替え発現系と表2、3記載の蛍光基質 (GENTEST 社)を用い、GENTEST 社が作成した Assay Procedure (WWW.gentest.com) に準じて、阻
- 15 害活性  $IC_{50}$  を算出した。評価したP450分子種は次の5分子種 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) である。実験条件を以下に示す。蛍光強度の測定にはプレートリーダー (PerSeptive Biosystems 社の CYTO FLUOR Multi-Well Plate Reader Series 4000) を用いた。阻害強度は、蛍光基質の代謝物が発する蛍光強度を指標に、1秒間に9回ずつ測定しその平均値を計算に用い
- 20 た。

測定に用いた基質、代謝物、阻害剤、励起波長、蛍光波長を表2に示す。

表2

p450 分子種	基質	代謝物	阻害剤	励起波長 (nm)	傾向波長 (nm)
CYP1A2	CEC	CHC	$\alpha$ -Naphthoflavone	409	460

CYP2C9	MFC	HFC	Sulfaphenazole	409	530
CYP2C19	CEC	CHC	Tranlylcypromine	409	460
CYP2D6	AMMC	AHMC	Quinidine	390	460
CYP3A4	BFC	HFC	Ketoconazole	409	530

また、基質および代謝物を表わすのに用いた略号を表 3 に示す。

表 3

CEC	3-Cyano-7-ethoxycoumarin
CHC	3-Cyano-7-hydroxycoumarin
MFC	7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin
HFC	7-Hydroxy-4-trifluoromethylcoumarin
CEC	7-Ethoxy-3-cyanocoumarin
CHC	7-Hydroxy-3-cyanocoumarin
AMMC	3-[2-(N,N-diethyl-N-methylamino)ethyl]-7-methoxy-4-methylcoumarin
AHMC	3-[2-(N,N-diethylamino)ethyl]-7-hydroxy-4-methylcoumarin
BFC	7-Benzoyloxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin
HFC	7-hydroxy-4-(trifluoromethyl)-coumarin

## 5 <試験結果>

試験例 6 において本発明にかかる化合物の P 4 5 0 に対する代謝阻害能を評価した結果、本発明にかかる代表的な化合物（特に実施例 8 2、1 1 9、1 2 0、1 2 2、2 2 9 および 2 6 7 からなる群から選ばれる化合物において、）が P 4 5 0 分子種のうち次の 5 分子種（CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4）に対する  $IC_{50}$  が  $10 \mu M$  以上であることが確認された。

### [試験例 7]

#### <hERG チャネル電流の抑制>

(1) hERG チャネル電流に対する抑制作用を論文 [Zhou, Z et al, Biophysical Journal, 74, 230-241 (1998)] を参考に評価した。

(2) 本実験は、hERG チャネル遺伝子 (subtype 1) を組み込んだ HEK-293 細胞（当社にて細胞株を確立）を用いて行った。

(3) 実験の前日から数日前に、ポリリジンをコーティングしたガラスプレート上に細胞を蒔き、実験当日まで培養した。実験開始時に、細胞を蒔いたガラスプレートを電流測定用バスに移動した。hERG チャネル電流は、パッチクランプ法の膜電位固定法にて観察した。測定には、Axon Instruments の電流増幅装置を用い、電流の記録および解析には Axon Instruments の pCLAMP ソフトウェアを使用した。

(4) hERG チャネル電流は、保持電位-80mV から+20mV へ 5 秒間、そして-50mV へ 4 秒間の脱分極パルスを 20 秒間隔で細胞に与え誘発した。正常溶液中で電流が安定した後に、種々の濃度の被検物質を含む溶液で灌流した。

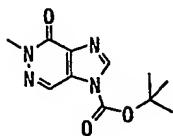
10 (5) hERG チャネル電流の大きさには、-50mV に電位を戻した際に観察される末尾電流のピーク値を用いた。正常溶液にて記録された末尾電流のピーク値を 100%とし、各濃度の被検物質を添加した時の末尾電流のピーク値の変化より、被検物質の hERG チャネル電流に対する抑制作用 ( $IC_{50}$ ) を算出した。

#### <試験結果>

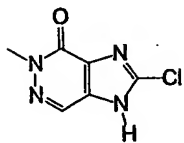
15 試験例 7 において本発明にかかる代表的な化合物 (特に実施例 82、119、120、122、229 および 267 からなる群から選ばれる化合物において) について hERG チャネル電流に対する抑制作用を評価した結果、30  $\mu$ M 以上の  $IC_{50}$  値を示した。

20 以下に、前記製造例および実施例中の化合物の構造式を示す。

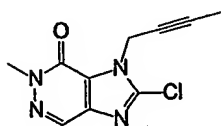
製造例 1. a)



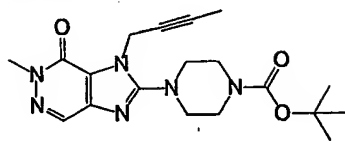
製造例 1. b)



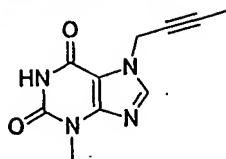
製造例 1. c)



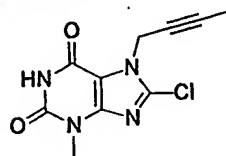
製造例 1. d)



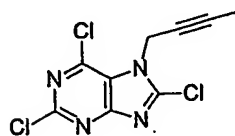
製造例 2. a)



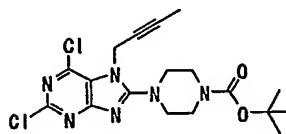
製造例 2. b)



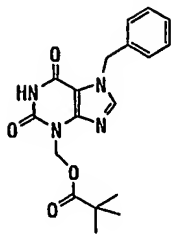
製造例 2. c)



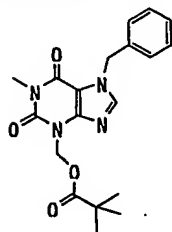
製造例 2. d)



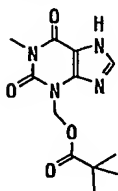
实施例 1. a)



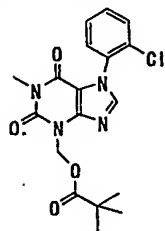
实施例 1. b)



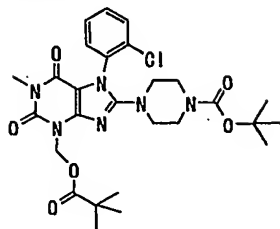
实施例 1. c)



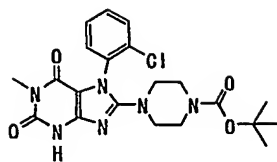
实施例 1. d)



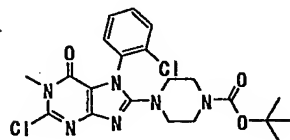
实施例 1. e)



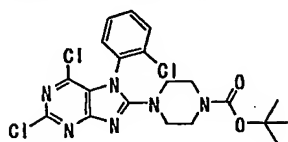
实施例 1. f)



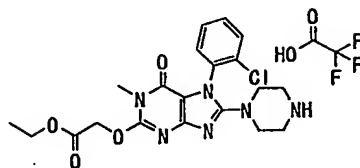
实施例 1. g) - 1



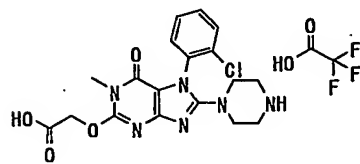
实施例 1. g) - 2



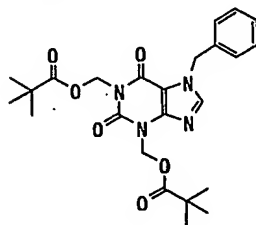
实施例 1. h)



实施例 2.

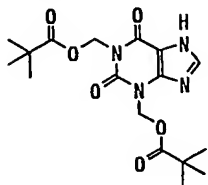


实施例 3. a)

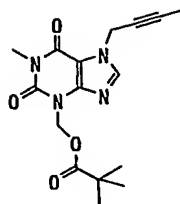




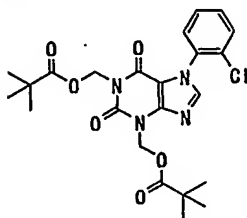
### 实施例 3. b)



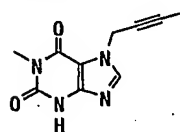
#### 实施例 4. a)



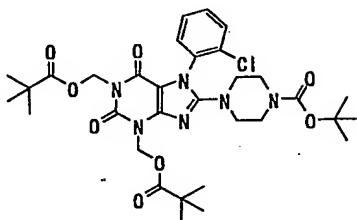
### 实施例 3. c)



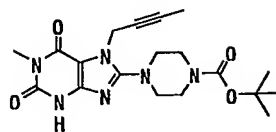
#### 实施例 4. b)



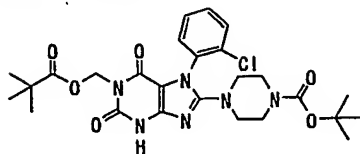
### 实施例 3. d)



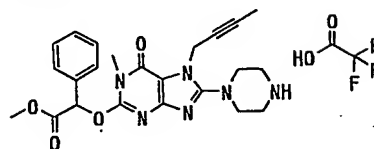
### 实施例 4. c)



### 实施例 3. e)



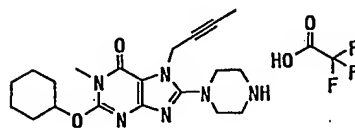
实施例 4. d)



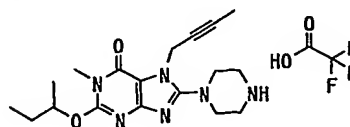
### 实施例 3. f)



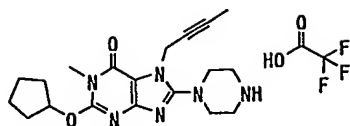
### 实施例 5.



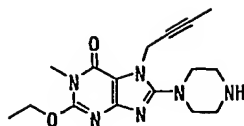
### 实施例 6.



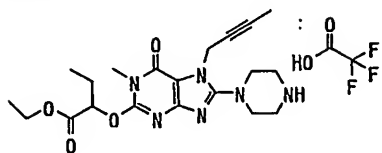
实施例 7.



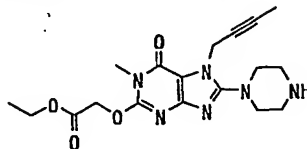
实施例 12.



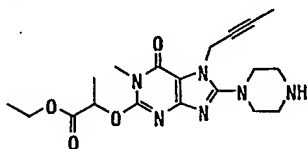
实施例 8.



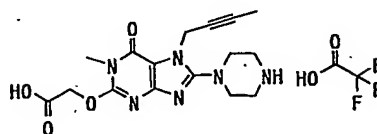
实施例 13.



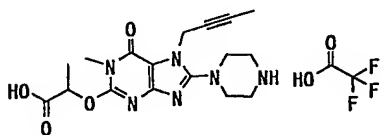
实施例 9.



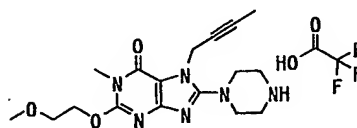
实施例 14.



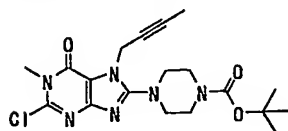
实施例 10.



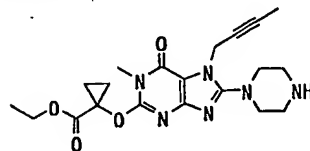
实施例 15.



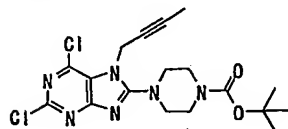
实施例 11. a) - 1



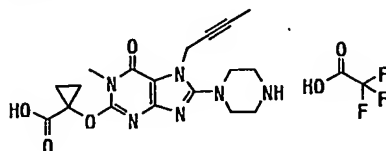
实施例 16.



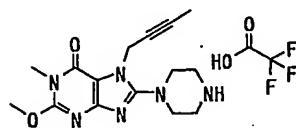
实施例 11. a) - 2



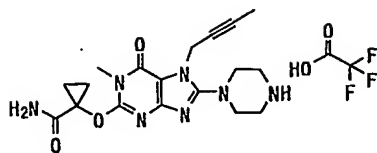
实施例 17.



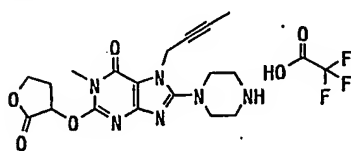
实施例 11. b)



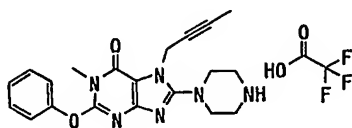
实施例 18.



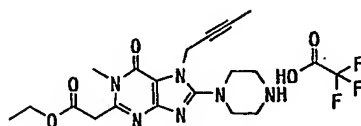
实施例 19.



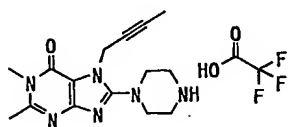
实施例 20.



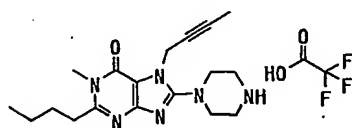
实施例 21.



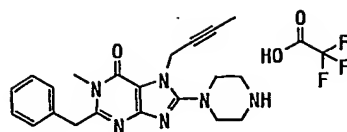
实施例 22.



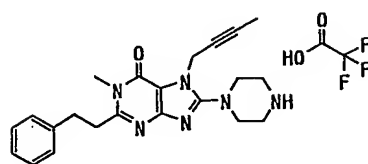
实施例 23.



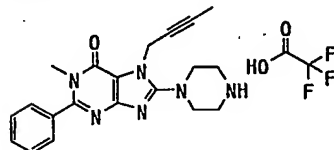
实施例 24.



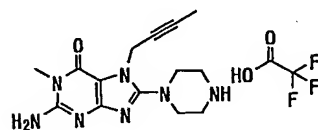
实施例 25.



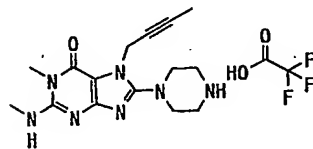
实施例 26.



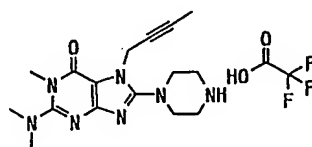
实施例 27.



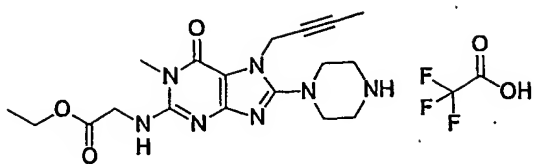
实施例 28.



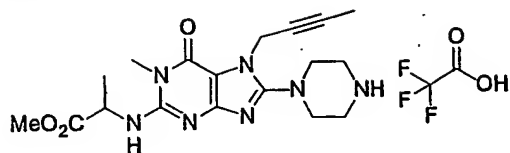
实施例 29.



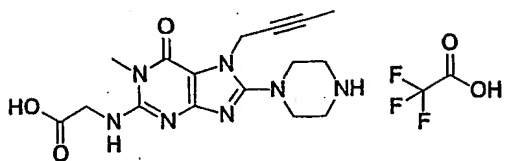
### 实施例 30.



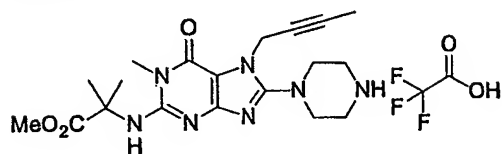
### 实施例 36.



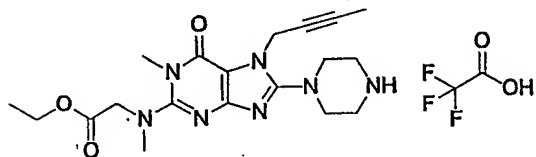
### 实施例 3 1.



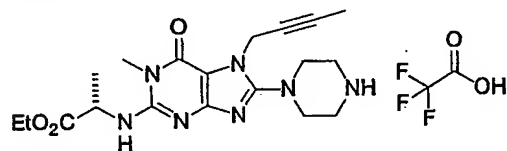
### · 实施例 37 ·



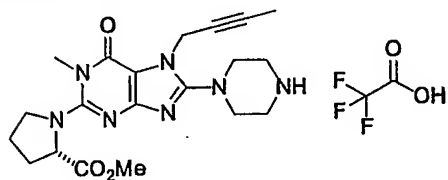
### 实施例 3 2.



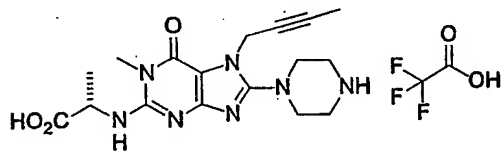
### 实施例 38.



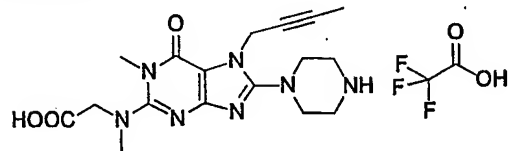
### 实施例 33.



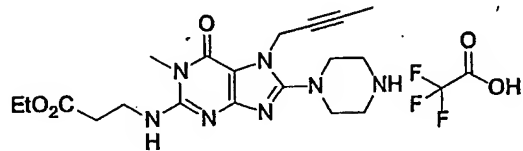
### 实施例 39.



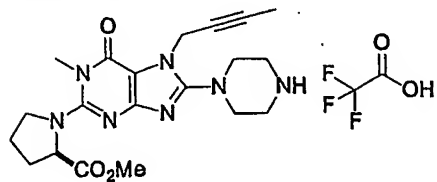
### 实施例 34.



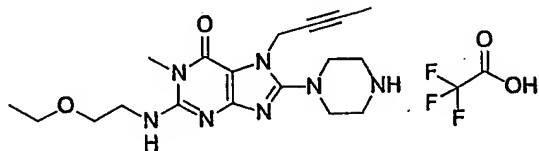
### 实施例 40.



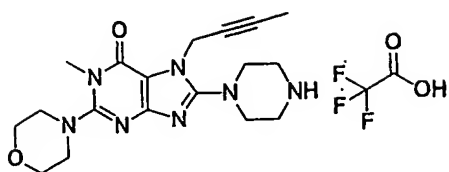
### 实施例 35.



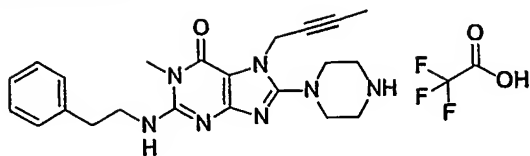
### 实施例 4 1 .



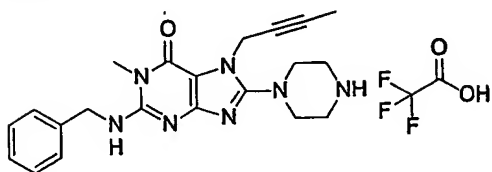
实施例 4 2 .



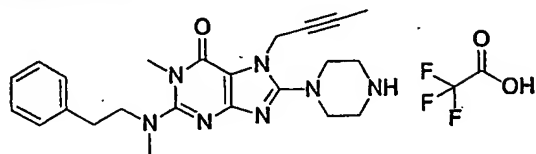
实施例 4 8 .



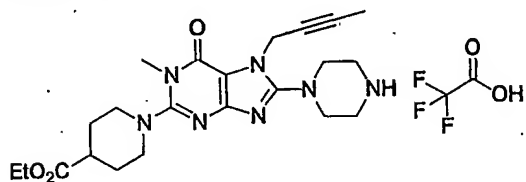
实施例 4 3 .



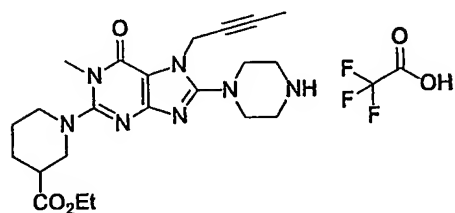
实施例 4 9 .



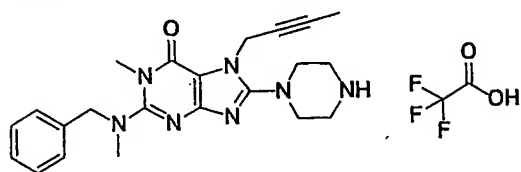
实施例 4 4 .



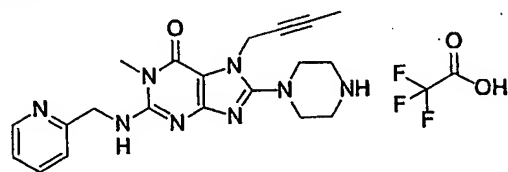
实施例 5 0 .



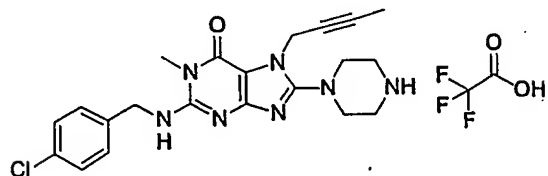
实施例 4 5 .



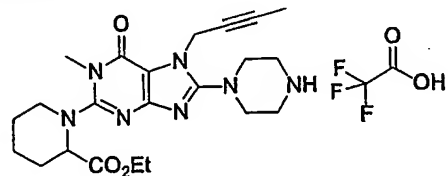
实施例 5 1 .



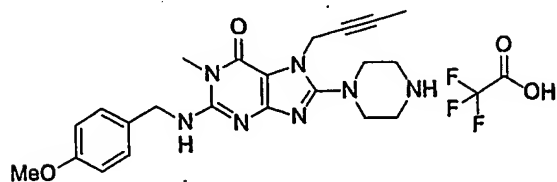
实施例 4 6 .



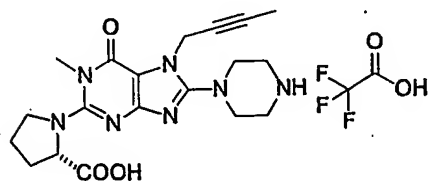
实施例 5 2 .



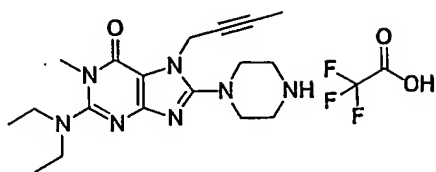
实施例 4 7 .



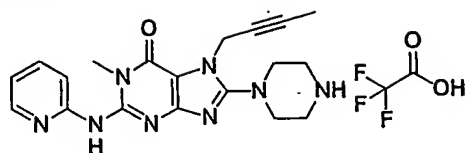
实施例 5 3 .



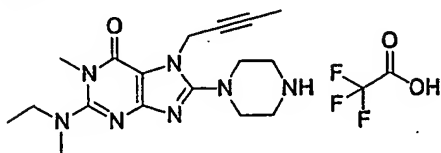
实施例 54.



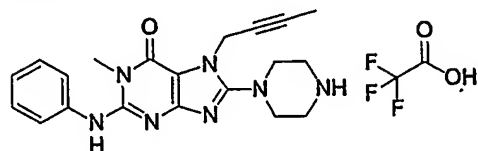
实施例 60.



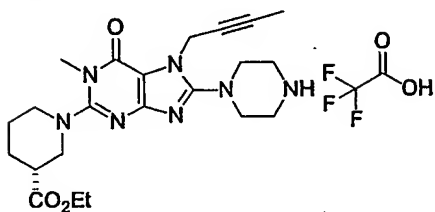
实施例 55.



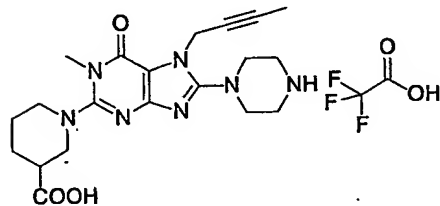
实施例 61.



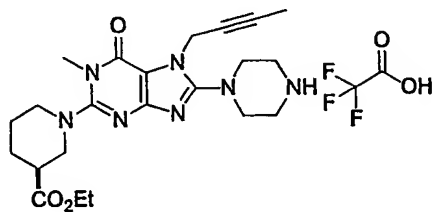
实施例 56.



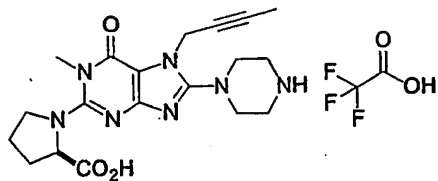
实施例 62.



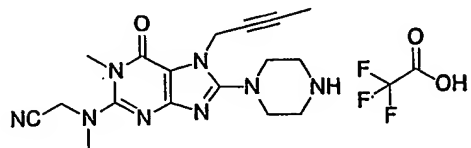
实施例 57.



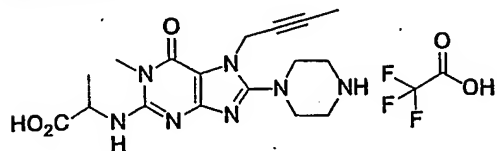
实施例 63.



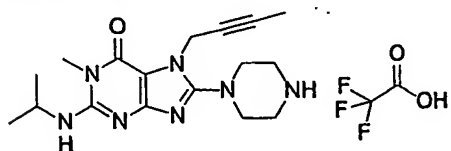
实施例 58.



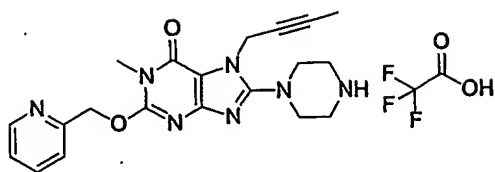
实施例 64.



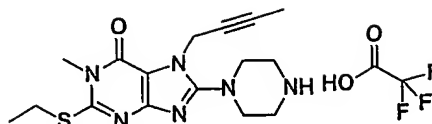
实施例 59.



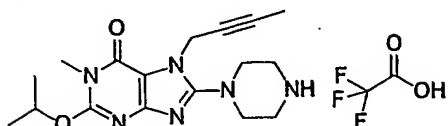
实施例 6 5 .



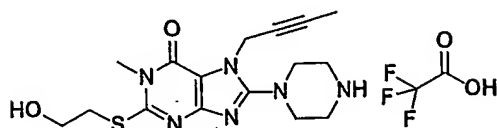
实施例 7 1 .



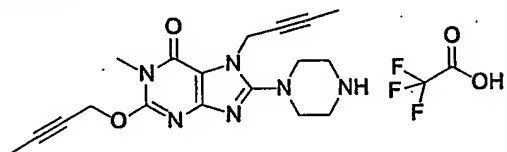
实施例 6 6 .



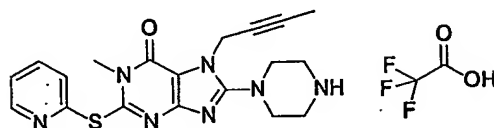
实施例 7 2 .



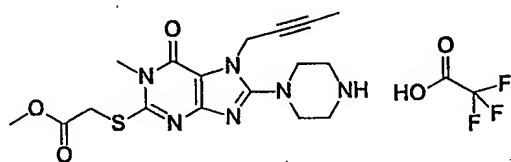
实施例 6 7 .



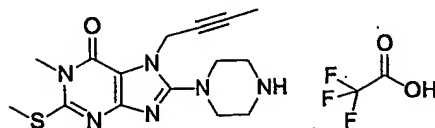
实施例 7 3 .



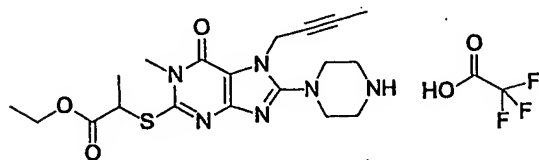
实施例 6 8 .



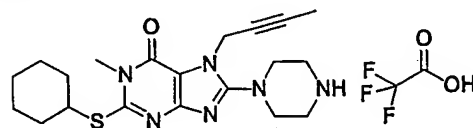
实施例 7 4 .



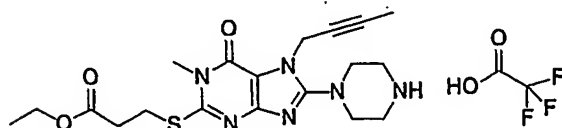
实施例 6 9 .



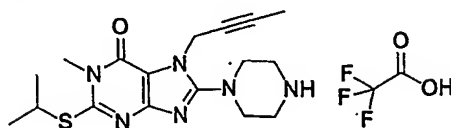
实施例 7 5 .



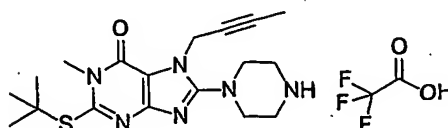
实施例 7 0 .



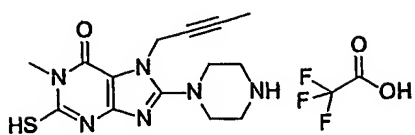
实施例 7 6 .



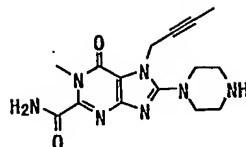
实施例 7 7 .



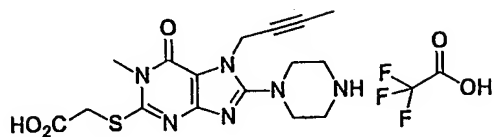
实施例 78.



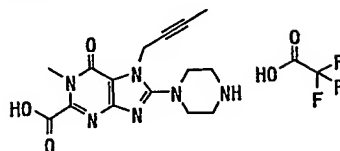
实施例 83. b)



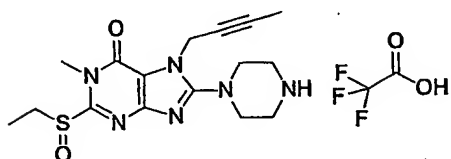
实施例 79.



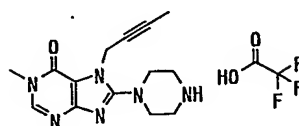
实施例 84.



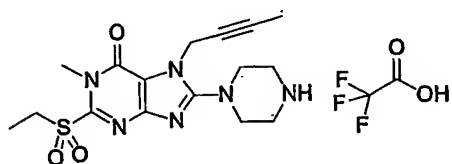
实施例 80.



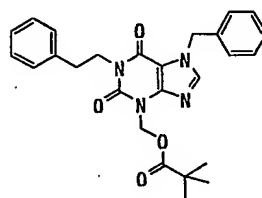
实施例 85.



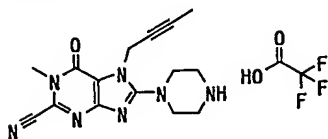
实施例 81.



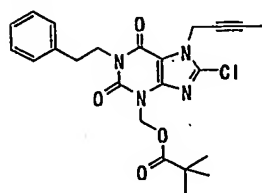
实施例 86. a)



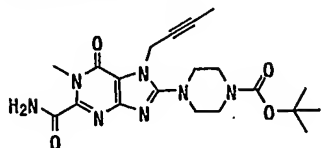
实施例 82.



实施例 86. b)

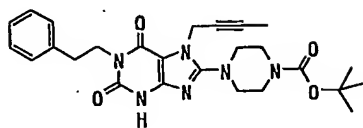


实施例 83. a)

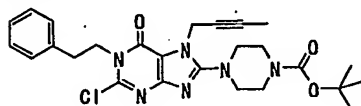




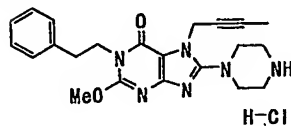
实施例 86. c)



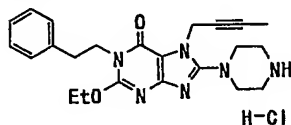
实施例 86. d)



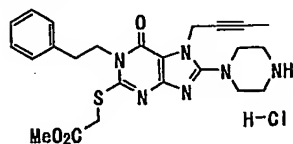
实施例 86. e)



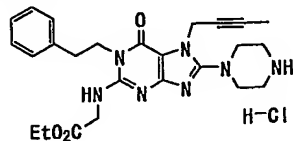
实施例 87.



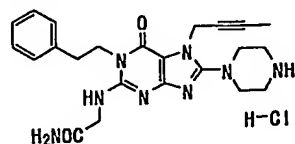
实施例 88.



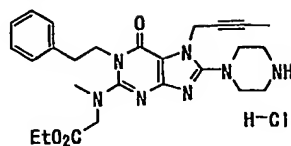
实施例 89.



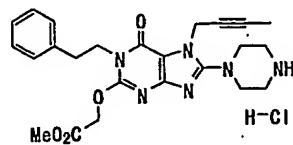
实施例 90.



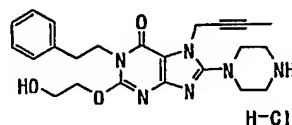
实施例 91.



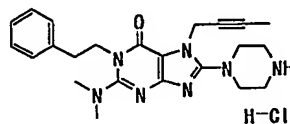
实施例 92.



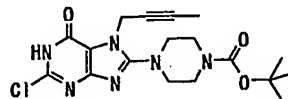
实施例 93.



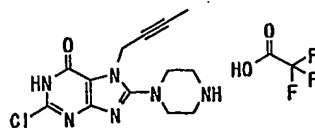
实施例 94.



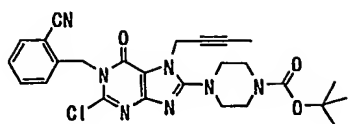
实施例 95. a)



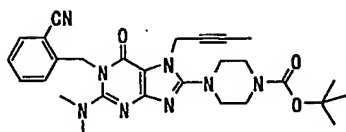
实施例 95. b)



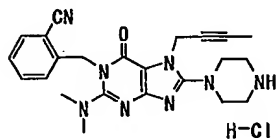
实施例 96. a)



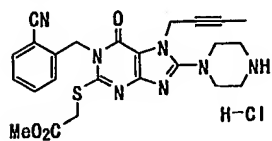
实施例 96. b)



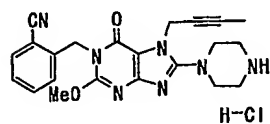
实施例 96. c)



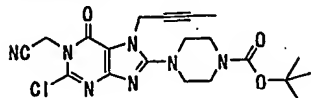
实施例 97.



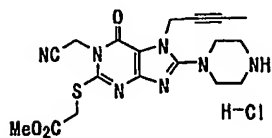
实施例 98.



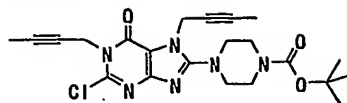
实施例 99. a)



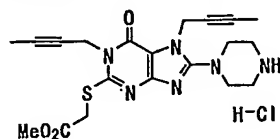
实施例 99. b)



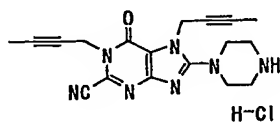
实施例 100. a)



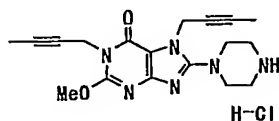
实施例 100. b)



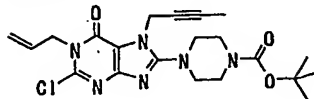
实施例 101.



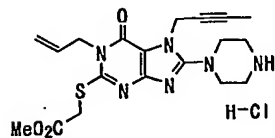
实施例 102.



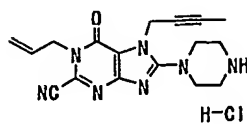
实施例 103. a)



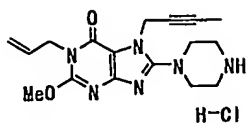
实施例 103. b)



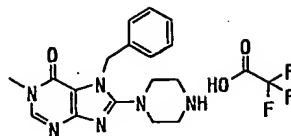
实施例 104.



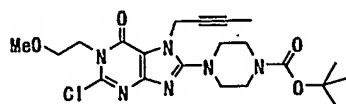
### 实施例 105.



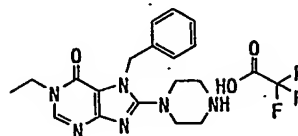
实施例 109. c)



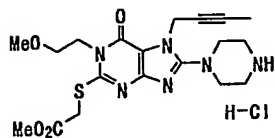
实施例 106. a)



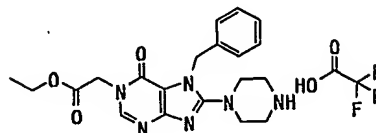
**实施例 110.**



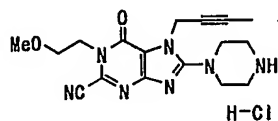
**实施例 106. b)**



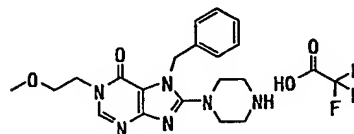
### 实施例 1 1 1.



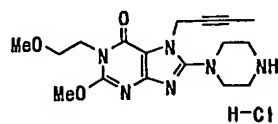
### 实施例 107.



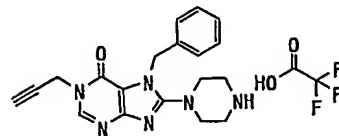
### 实施例 1 1 2.



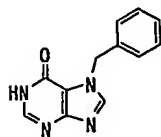
### 实施例 108.



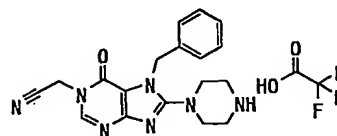
### 实施例 1 1 3.



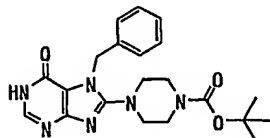
实施例 1.09. a)



### 实施例 1 1 4 .



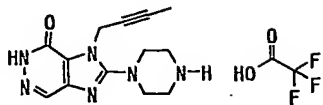
实施例 109. b)



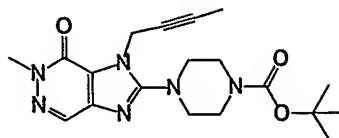
CCOC(=O)C1=C(C#N)N(C#CC)C(Br)=N1CCOC(=O)c1nc(C#N)c2nc(C#CC)nc12N3CCN(CC3)C(=O)OC(C)(C)CCCOC(=O)c1c(N)sc2nc3c(nc12)C#CC3N4CCN(CC4)C(=O)OC(C)(C)CCCOC(=O)c1nc2c(nc(=O)[nH]2)s1C#CC3CCN(C3)C(=O)OC(C)(C)CCCOC(=O)c1c(s1)c2nc3c(nc2=O)n(C#CC4CCN(C4)C(=O)OC(C)(C)C)c3CCOC(=O)C1=C(C(=O)O)N(C#CC2CCN(C2)C(=O)OC(C)(C)C)N1CCOC(=O)c1c(C=O)c2nc(NC#CC3CCN(C3C(=O)OC(C)(C)C)CC2)c(=O)c1CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(C1)C2=NC3=C(N2)C(=O)N(C)C3C#CCCN1C=NC2=C1C(=O)N(C)C2C3C#CCN3 + FC(F)(F)C(=O)OO=C1N=C2N=CN=C2N(C1)COCc3ccccc3CC1=NC(=C2C(=N1)C(=O)N(C2)COCc3ccccc3)S(=O)(=O)NCC(C)(C)OC(=O)N1CCN(C1)C2=NC3=C(N2)C(=O)N(COCC4=CC=CC=C4)N3COC(=O)N1CCCN(C1C#CCN2C(=O)c3ccnnc3COc3ccccc3)C2

333

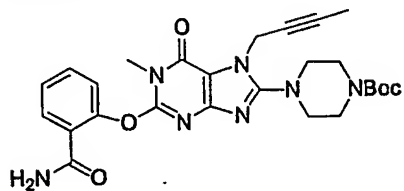
实施例 117.



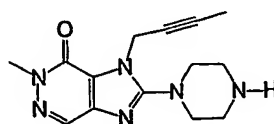
实施例 119. d)



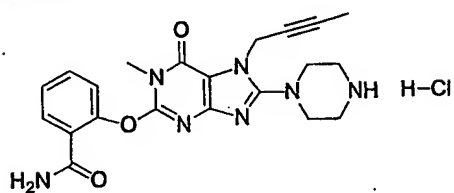
实施例 118. a)



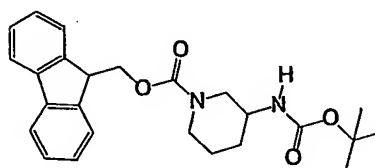
实施例 119. e)



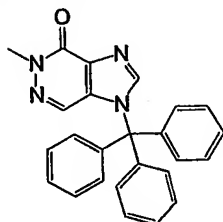
实施例 118. b)



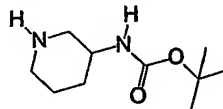
实施例 120. a)



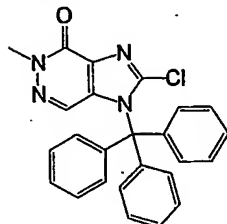
实施例 119. a)



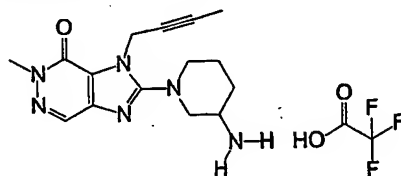
实施例 120. b)



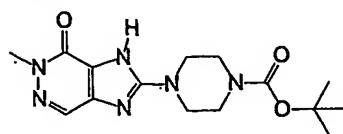
实施例 119. b)



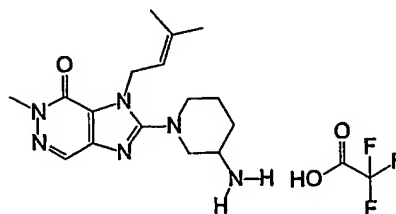
实施例 120. c)



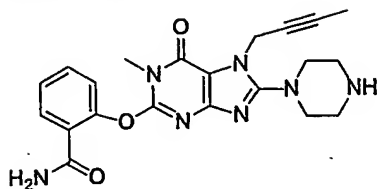
实施例 119. c)



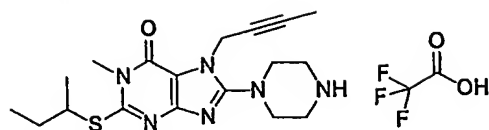
实施例 121



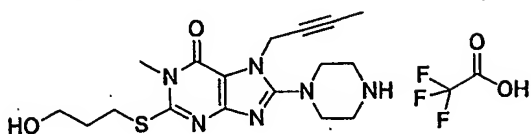
实施例 1 2 2 .



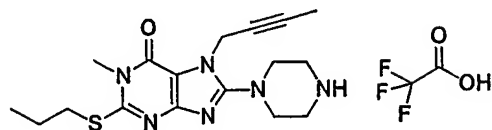
实施例 1 2 8 .



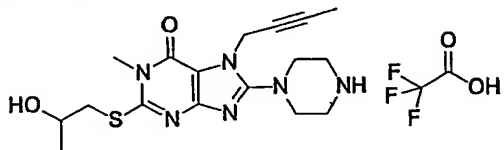
实施例 1 2 3 .



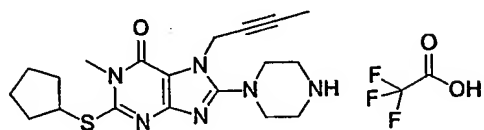
实施例 1 2 9 .



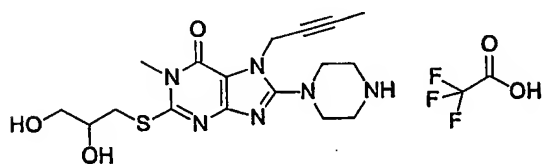
实施例 1 2 4 .



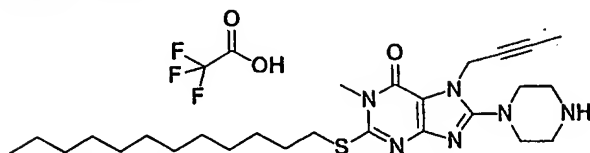
实施例 1 3 0 .



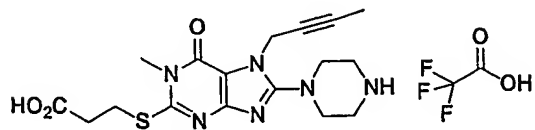
实施例 1 2 5 .



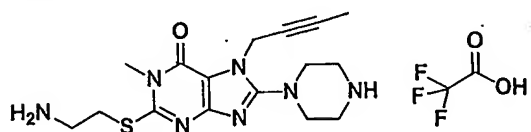
实施例 1 3 1 .



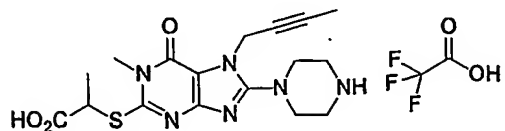
实施例 1 2 6 .



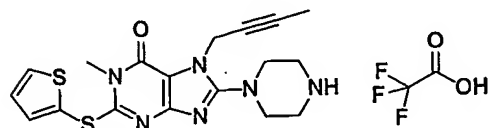
实施例 1 3 2 .



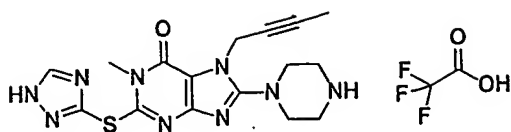
实施例 1 2 7 .



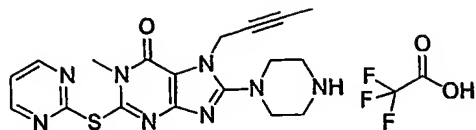
实施例 1 3 3 .



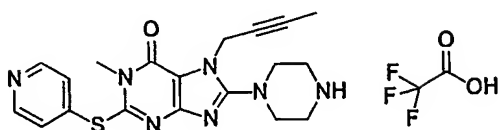
实施例 134.



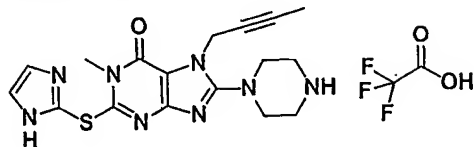
实施例 140.



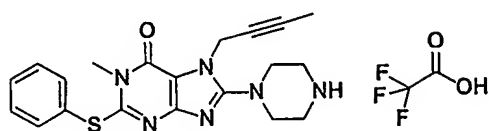
实施例 135.



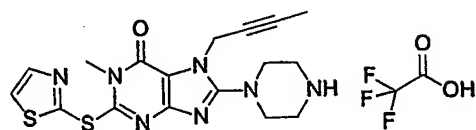
实施例 141.



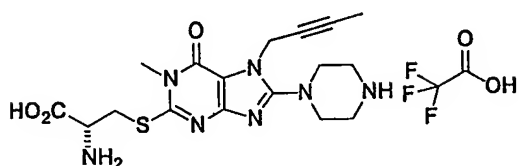
实施例 136.



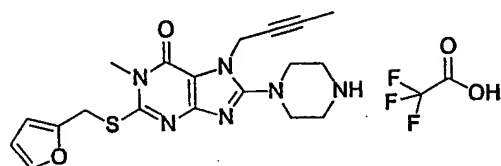
实施例 142.



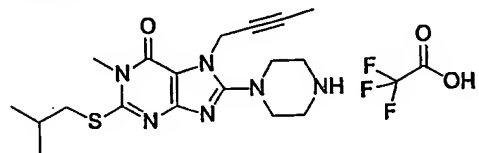
实施例 137.



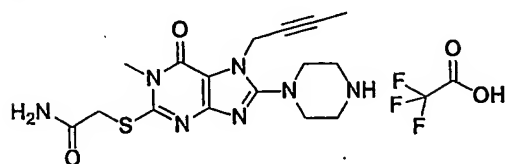
实施例 143.



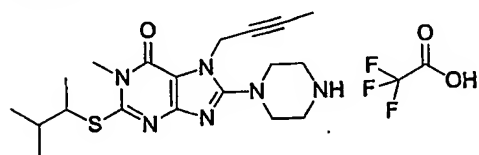
实施例 138.



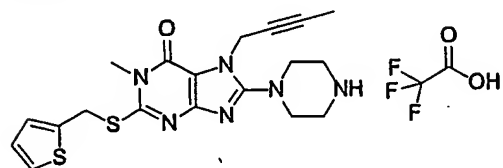
实施例 144.



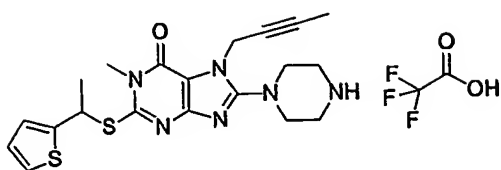
实施例 139.



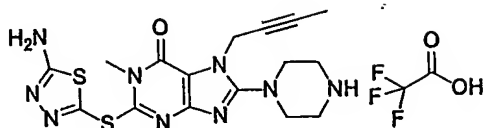
实施例 145.



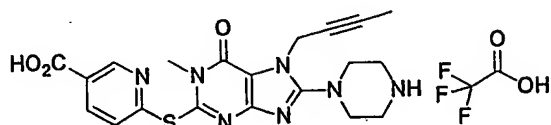
实施例 146.



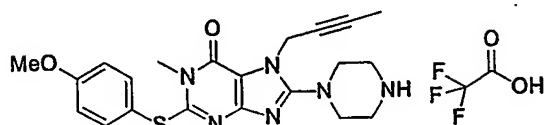
实施例 152.



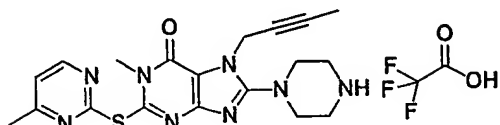
实施例 153.



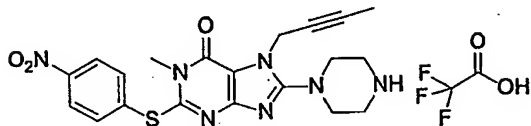
实施例 154.



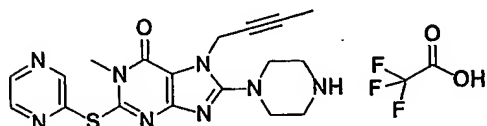
实施例 148.



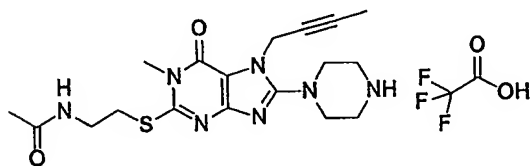
实施例 155.



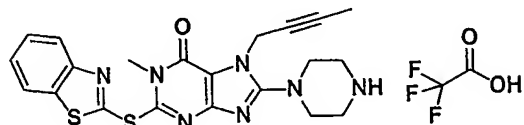
实施例 149.



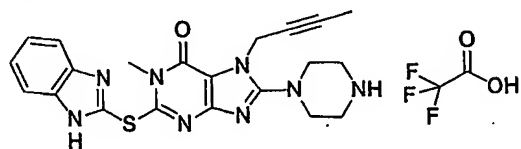
实施例 156.



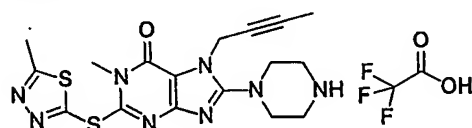
实施例 150.



实施例 151.

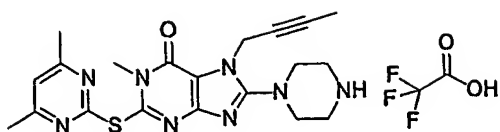


实施例 157.

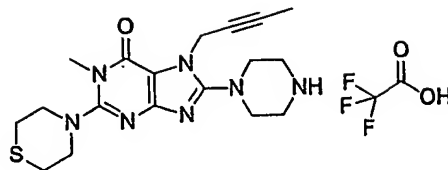




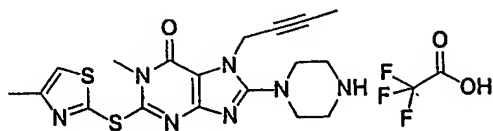
实施例 158.



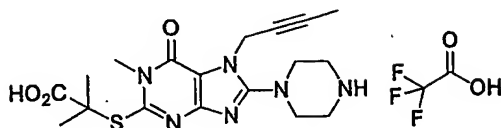
实施例 164.



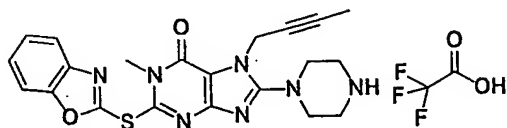
实施例 159.



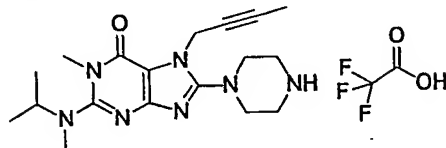
实施例 165.



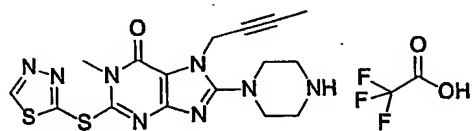
实施例 160.



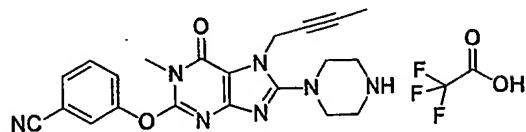
实施例 166.



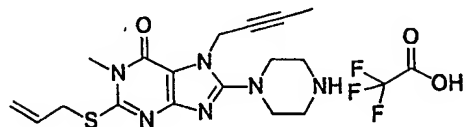
实施例 161.



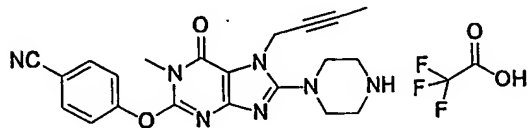
实施例 167.



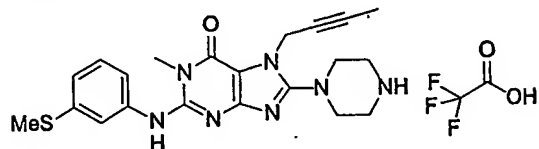
实施例 162.



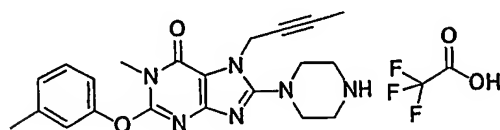
实施例 168.



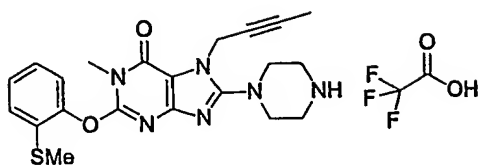
实施例 163.



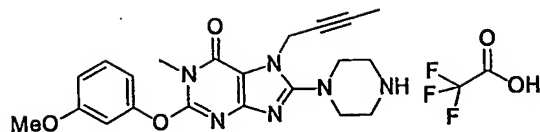
实施例 169.



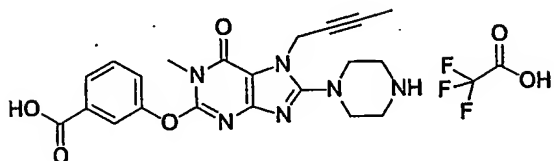
实施例 170.



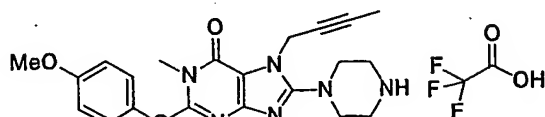
实施例 176.



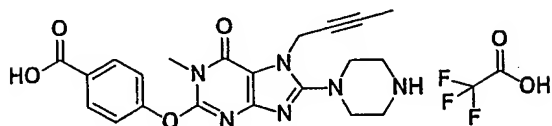
实施例 171.



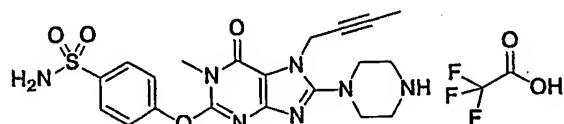
实施例 177.



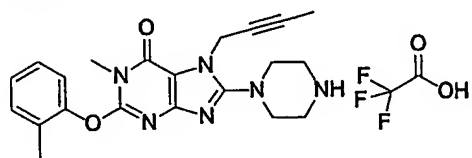
实施例 172.



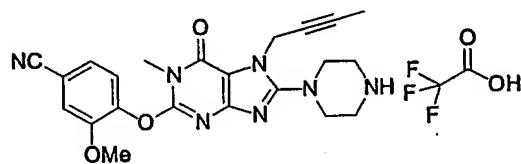
实施例 178.



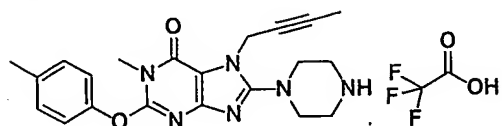
实施例 173.



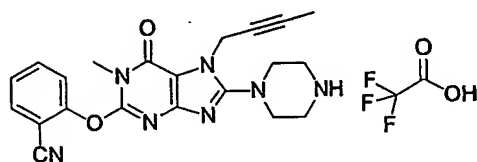
实施例 179.



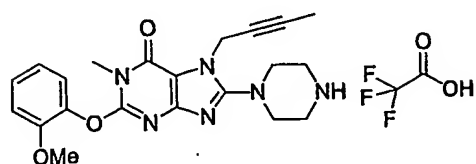
实施例 174.



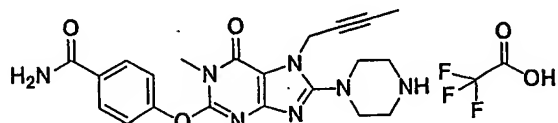
实施例 180.



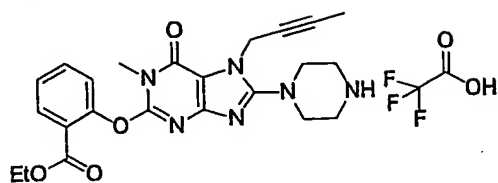
实施例 175.



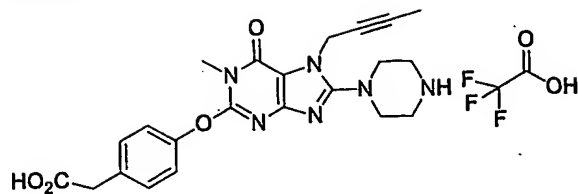
实施例 181.



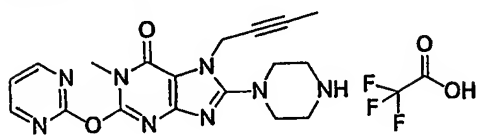
实施例 182.



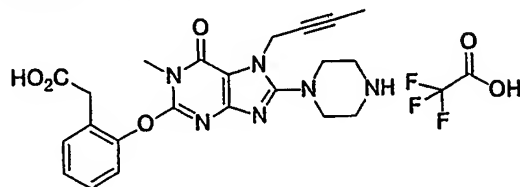
实施例 188.



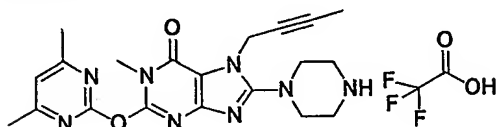
实施例 183.



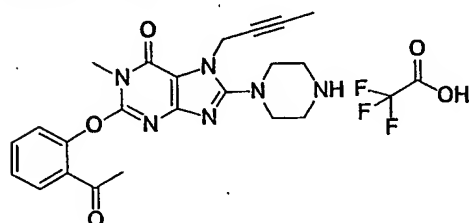
实施例 189.



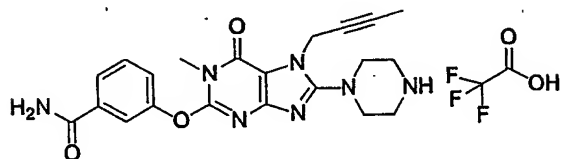
实施例 184.



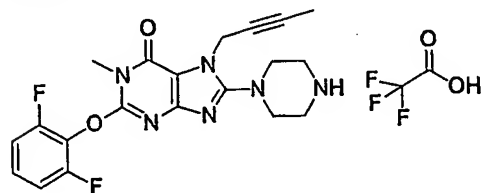
实施例 190.



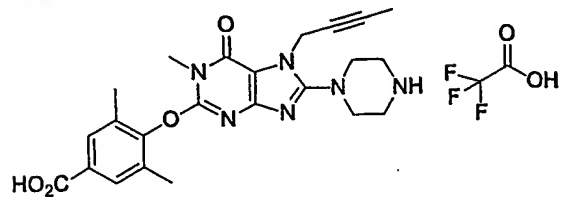
实施例 185.



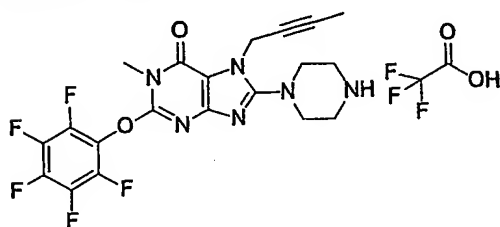
实施例 191.



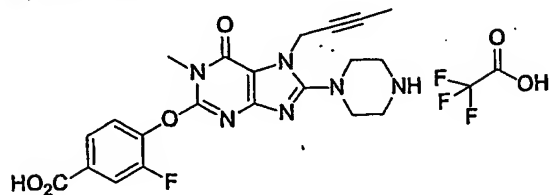
实施例 186.



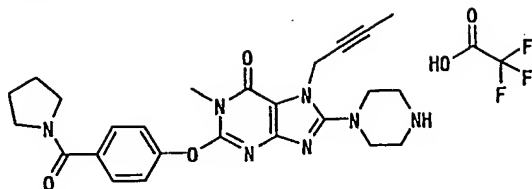
实施例 192.



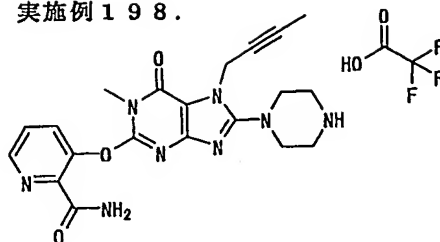
实施例 187.



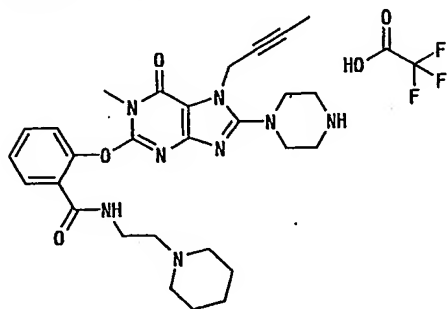
实施例 193.



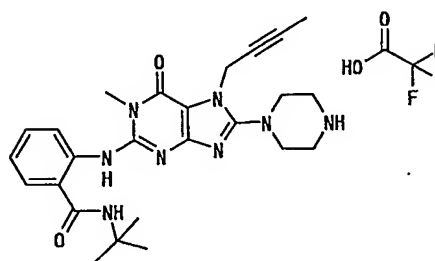
实施例 198.



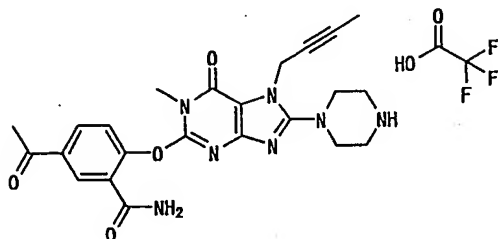
实施例 194.



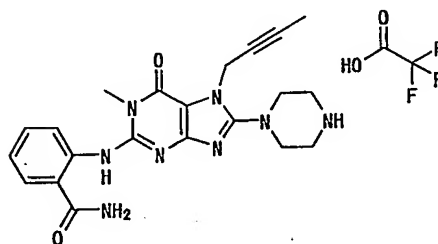
实施例 199.



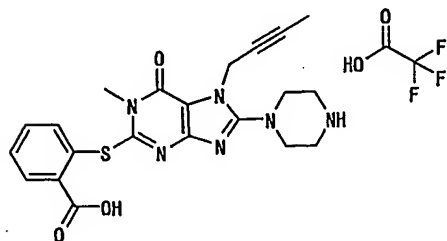
实施例 195.



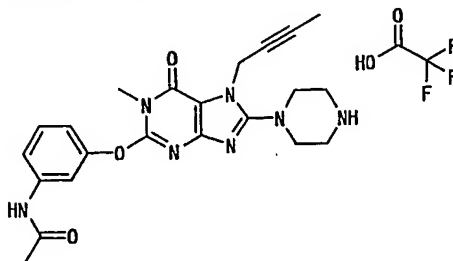
实施例 200、201.



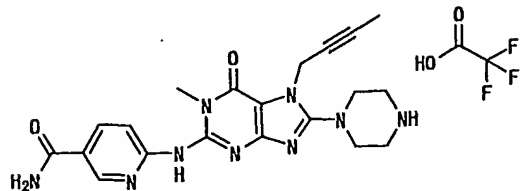
实施例 196.



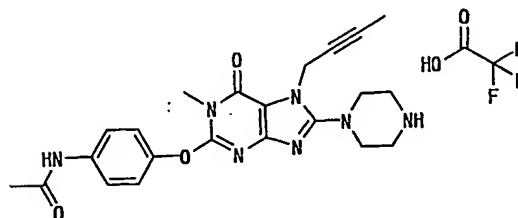
实施例 202.



实施例 197.

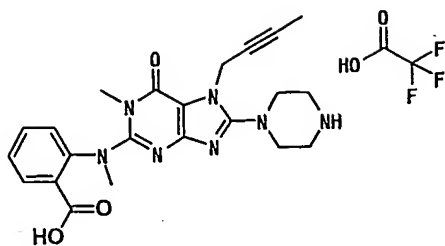


实施例 203.

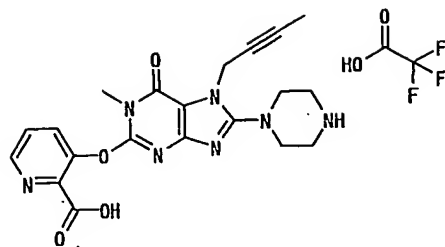


341

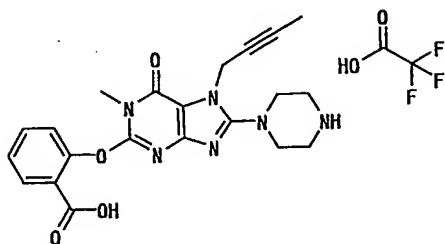
实施例 204.



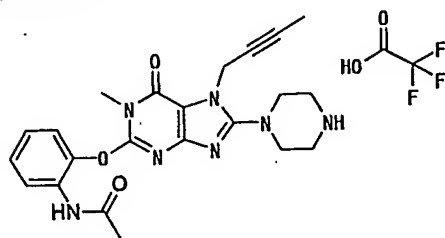
实施例 208.



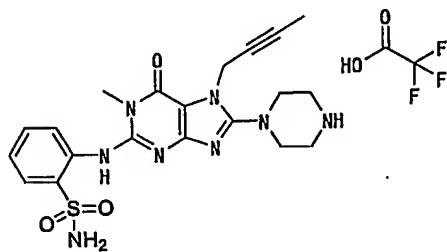
实施例 205.



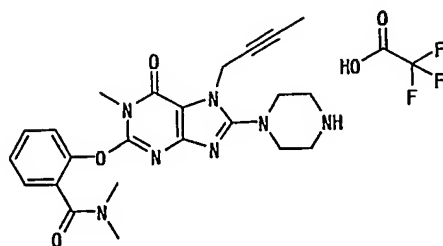
实施例 209.



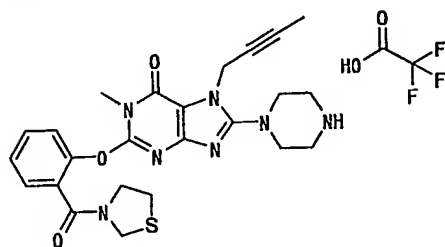
实施例 206.



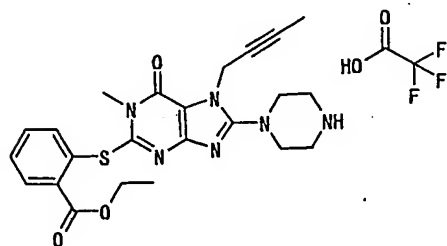
实施例 210.



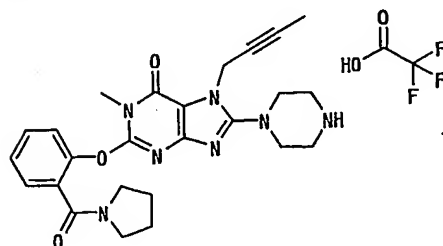
实施例 211.



实施例 207.

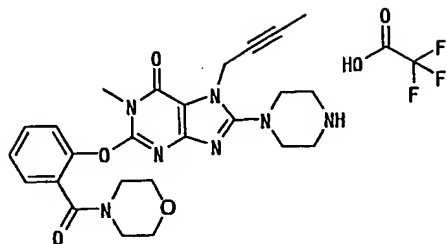


实施例 212.

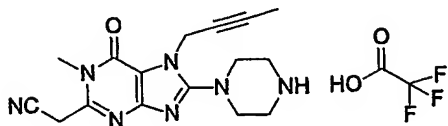


342

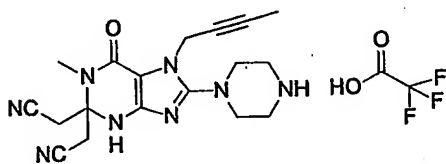
实施例 213.



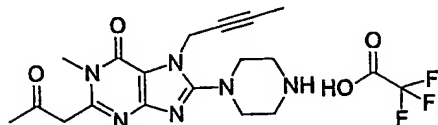
实施例 214.



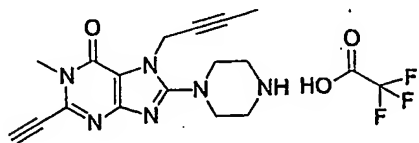
实施例 215.



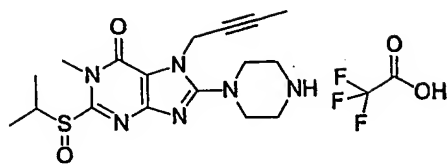
实施例 216.



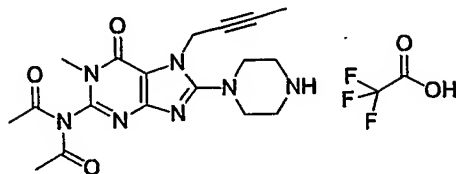
实施例 217.



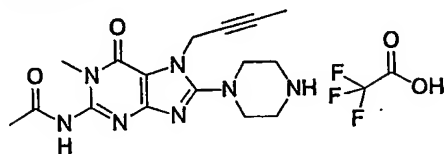
实施例 218.



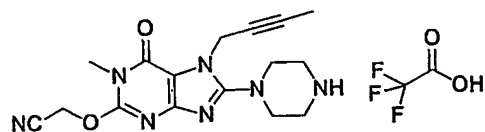
实施例 219.



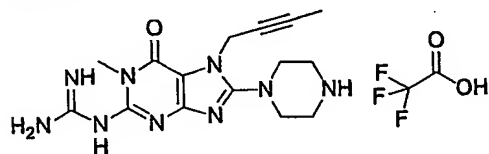
实施例 220.



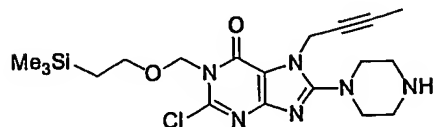
实施例 221.



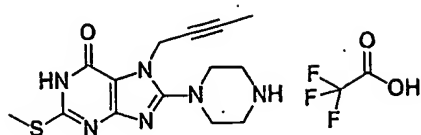
实施例 222.



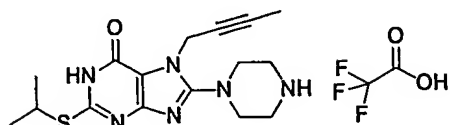
实施例 223. a)



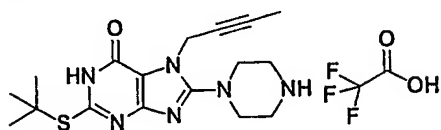
实施例 223. b)



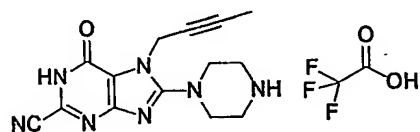
实施例 224.



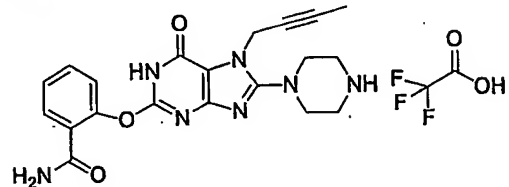
实施例 225.



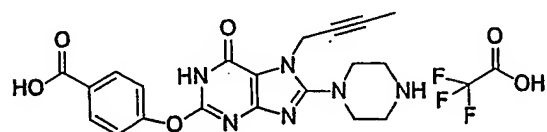
实施例 226.



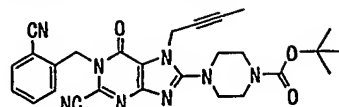
实施例 227.



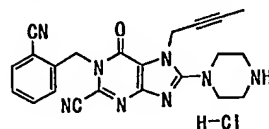
实施例 228.



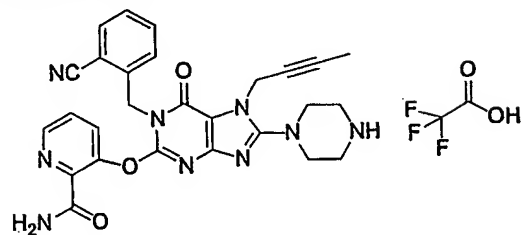
实施例 229. a)



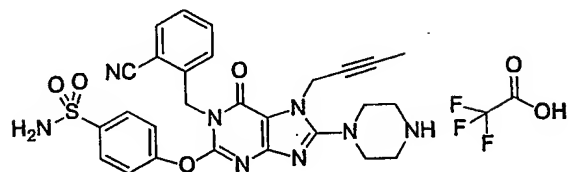
实施例 229. b)



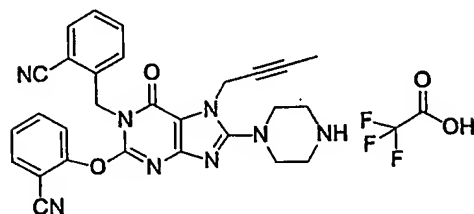
实施例 230.



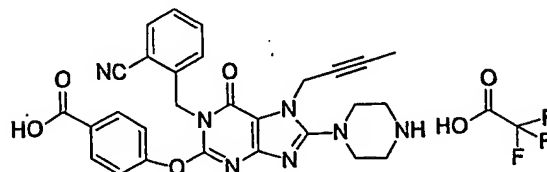
实施例 231.



实施例 232.

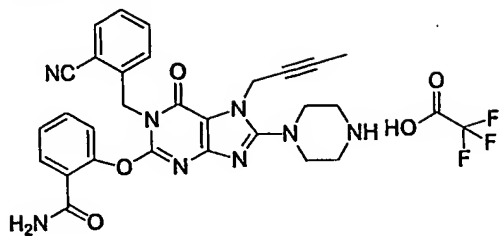


实施例 233.

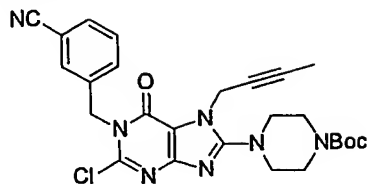


344

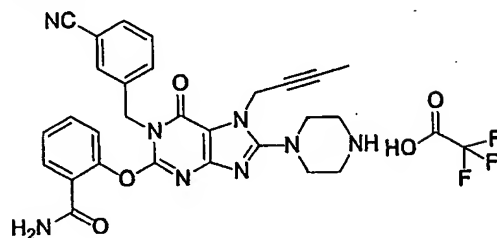
实施例 234.



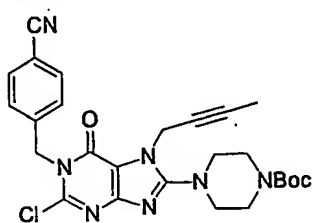
实施例 238. a)



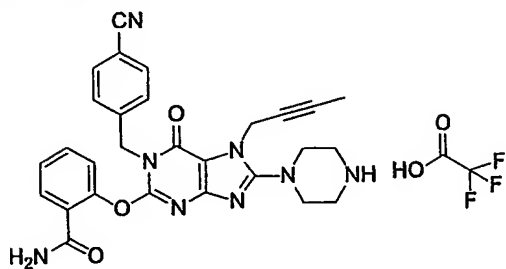
实施例 238. b)



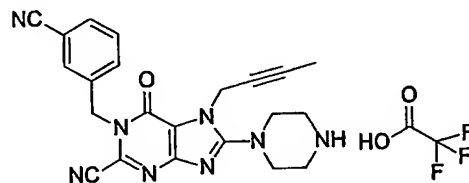
实施例 235. a)



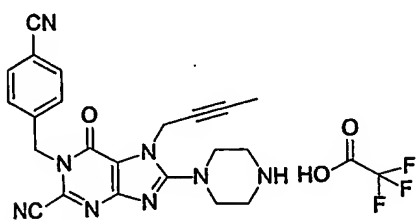
实施例 235. b)



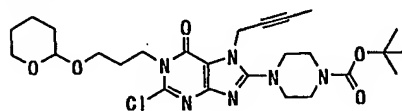
实施例 239.



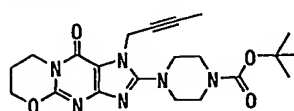
实施例 236.



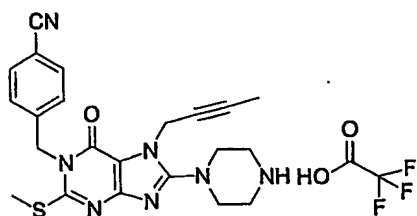
实施例 240. a)



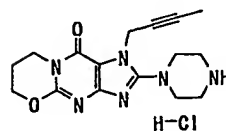
实施例 240. b)



实施例 237.



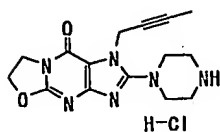
实施例 240. c)



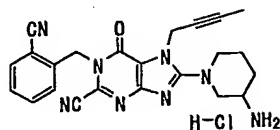


345

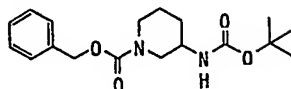
实施例 2 4 1.



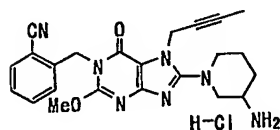
实施例 2 4 2. g)



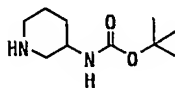
实施例 2 4 2. a)



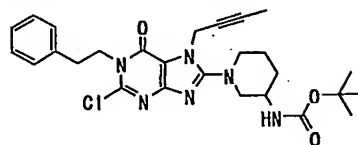
实施例 2 4 3.



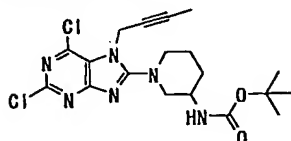
实施例 2 4 2. b.)



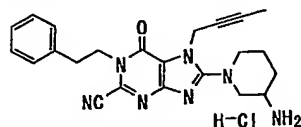
实施例 2 4 4. a)



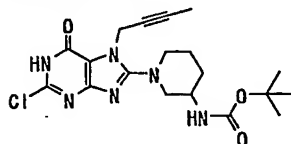
实施例 2 4 2. c)



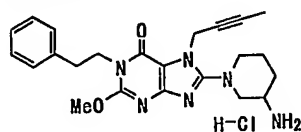
实施例 2 4 4. b)



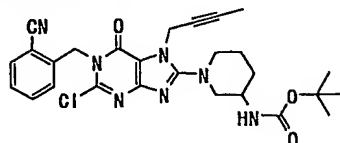
实施例 2 4 2. d)



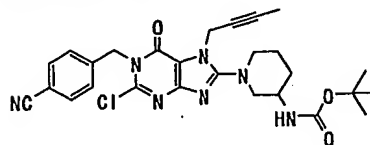
实施例 2 4 5.



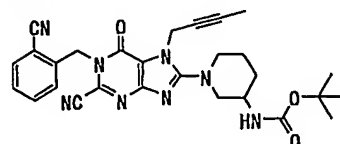
实施例 2 4 2. e)



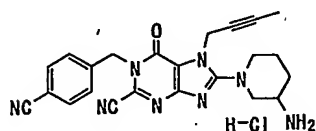
实施例 2 4 6. a)



实施例 2 4 2. f)

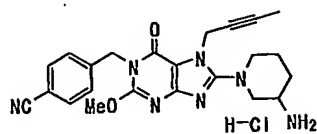


实施例 2 4 6. b)

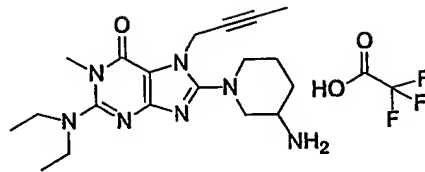


346

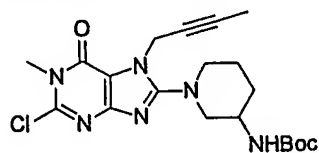
实施例 2 4 7 .



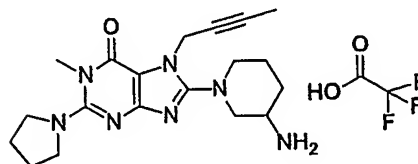
实施例 2 5 2 .



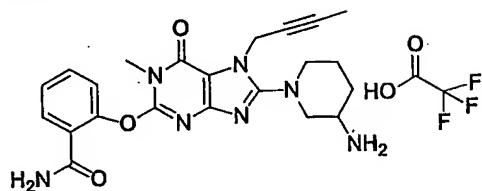
实施例 2 4 8 . a)



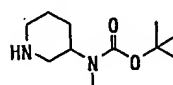
实施例 2 5 3 .



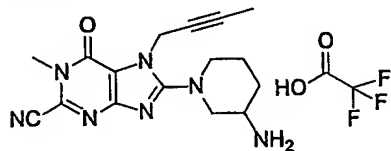
实施例 2 4 8 . b)



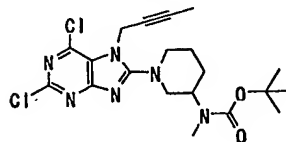
实施例 2 5 4 . a)



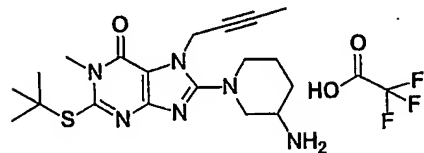
实施例 2 4 9 .



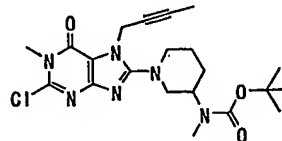
实施例 2 5 4 . b)



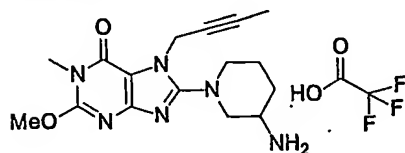
实施例 2 5 0 .



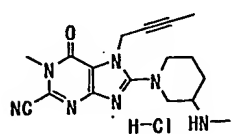
实施例 2 5 4 . c)



实施例 2 5 1 .

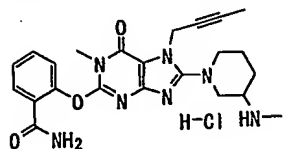


实施例 2 5 4 . d)

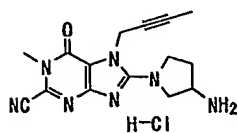


347

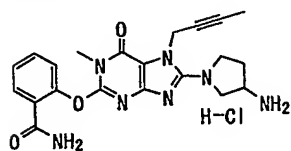
实施例 2 5 5.



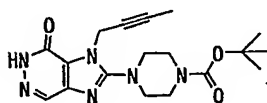
实施例 2 5 6.



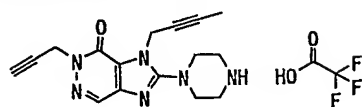
实施例 2 5 7.



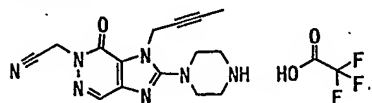
实施例 2 5 8. a)



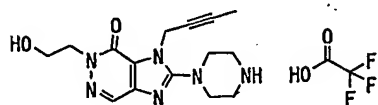
实施例 2 5 8. b)



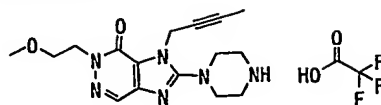
实施例 2 5 9.



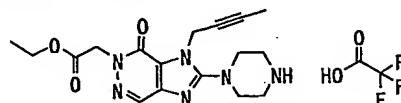
实施例 2 6 0.



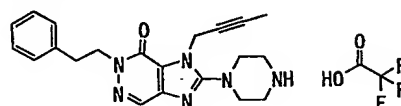
实施例 2 6 1.



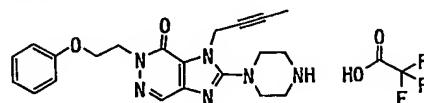
实施例 2 6 2.



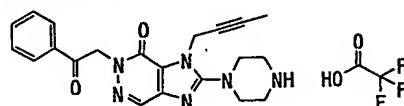
实施例 2 6 3.



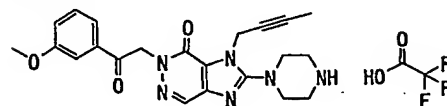
实施例 2 6 4.



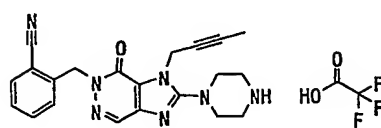
实施例 2 6 5.



实施例 2 6 6.

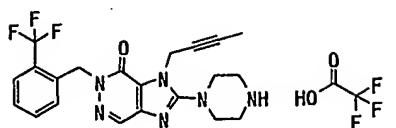


实施例 2 6 7.

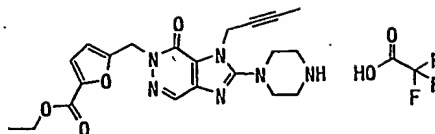


348

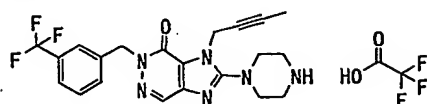
实施例 268.



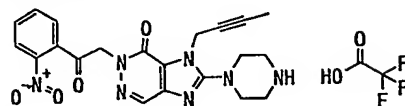
实施例 275.



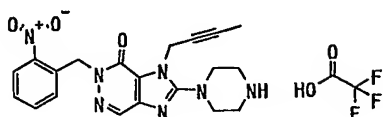
实施例 269.



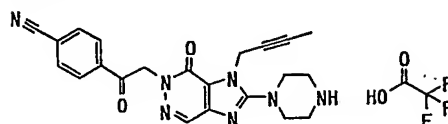
实施例 276.



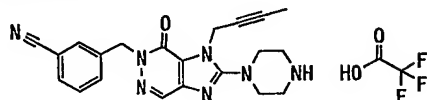
实施例 270.



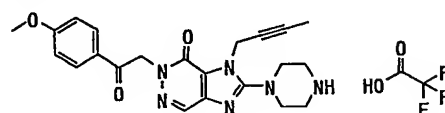
实施例 277.



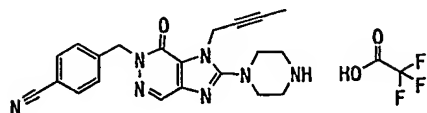
实施例 271.



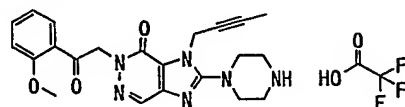
实施例 278.



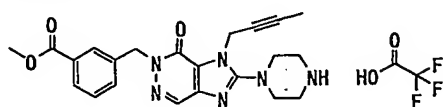
实施例 272.



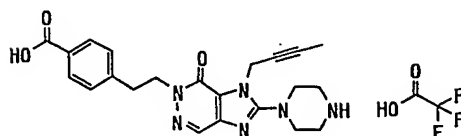
实施例 279.



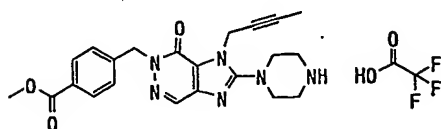
实施例 273.



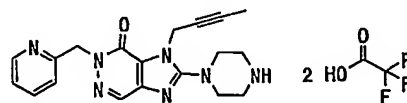
实施例 280.



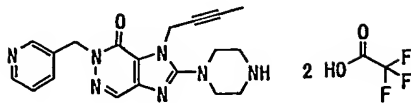
实施例 274.



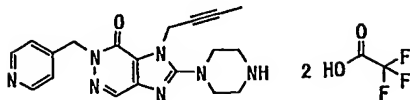
实施例 281.



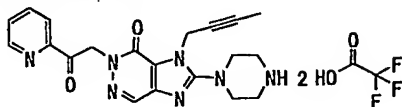
实施例 282.



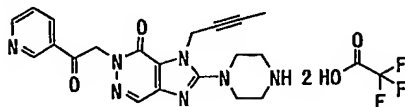
实施例 283.



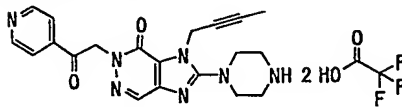
实施例 284.



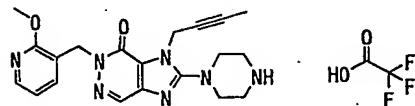
实施例 285.



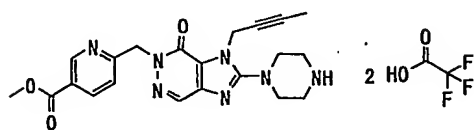
实施例 286.



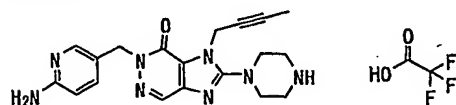
实施例 287.



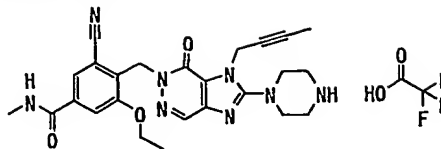
实施例 288.



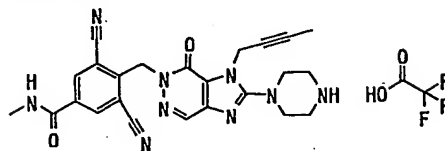
实施例 289.



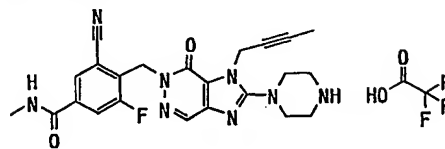
实施例 290.



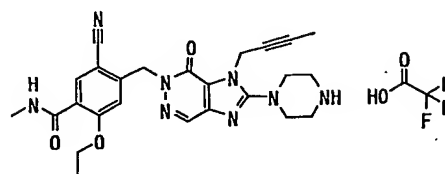
实施例 291.



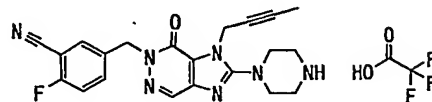
实施例 292.



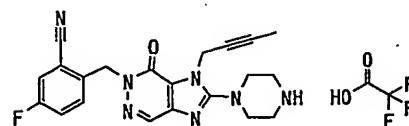
实施例 293.



实施例 294.

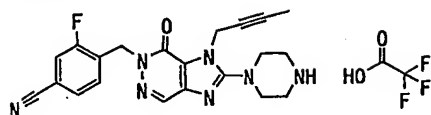


实施例 295.

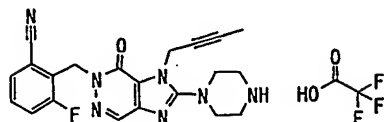


350

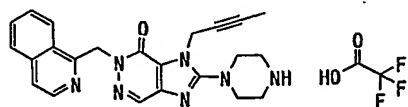
实施例 296.



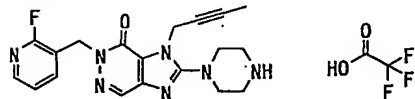
实施例 297.



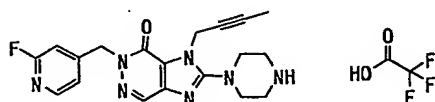
实施例 298.



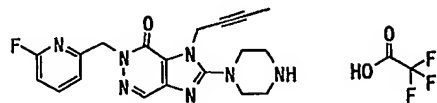
实施例 299.



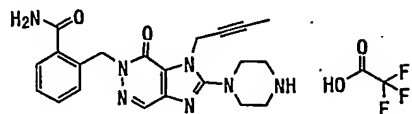
实施例 300.



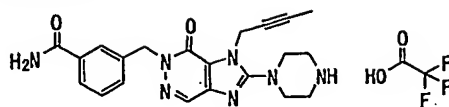
实施例 301.



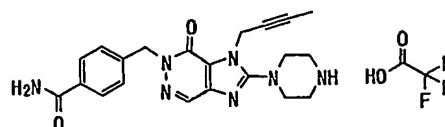
实施例 302.



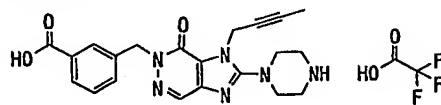
实施例 303.



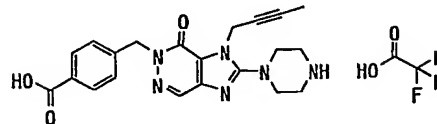
实施例 304.



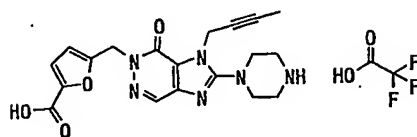
实施例 305.



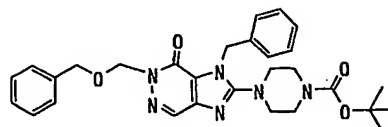
实施例 306.



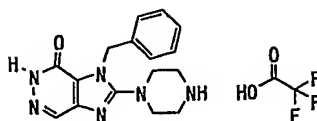
实施例 307.



实施例 308. a)

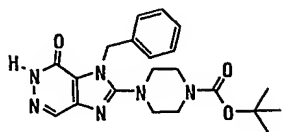


实施例 308. b)

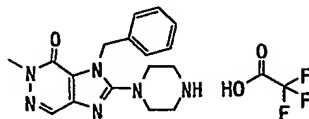


351

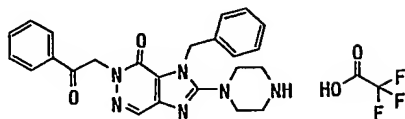
实施例 309. a)



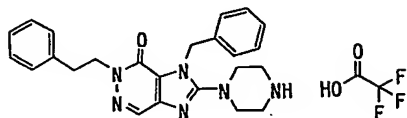
实施例 309. b)



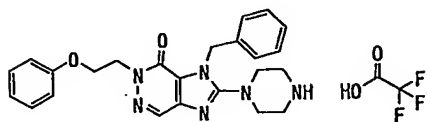
实施例 310.



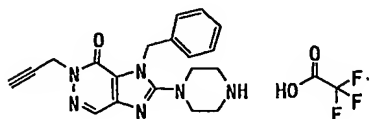
实施例 311.



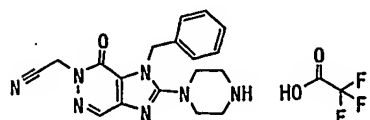
实施例 312.



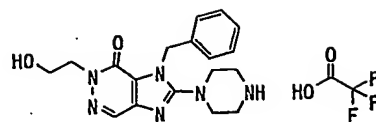
实施例 313.



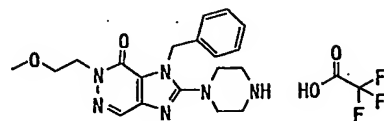
实施例 314.



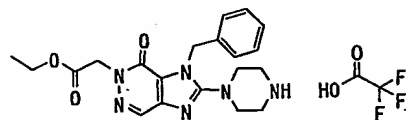
实施例 315.



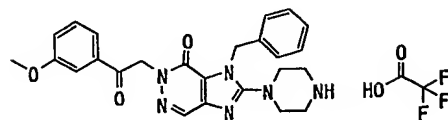
实施例 316.



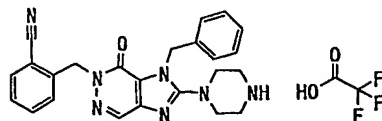
实施例 317.



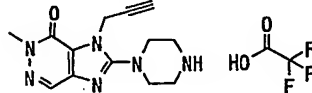
实施例 318.



实施例 319.



实施例 320.

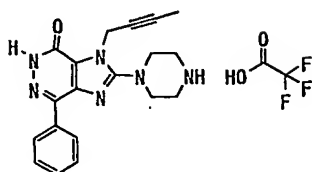




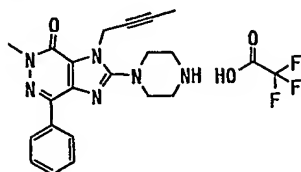


353

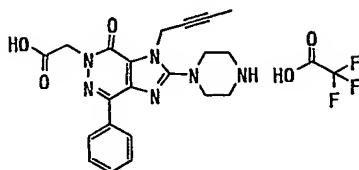
实施例 3 2 7. d)



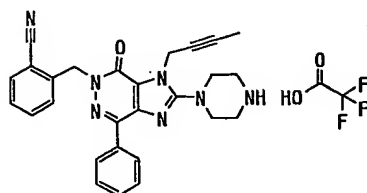
实施例 3 2 8.



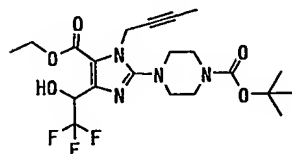
实施例 3 2 9.



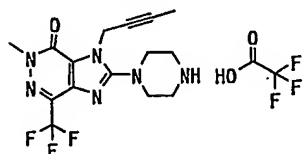
实施例 3 3 0.



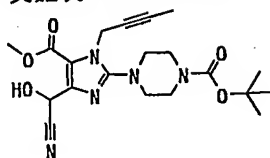
实施例 3 3 1. a)



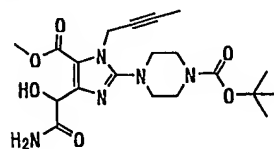
实施例 3 3 1. b)



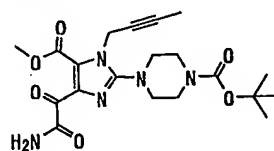
实施例 3 3 2. a)



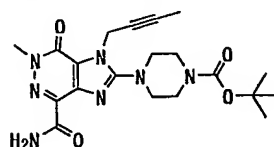
实施例 3 3 2. b)



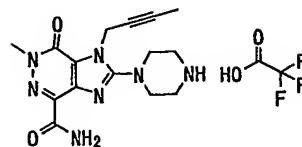
实施例 3 3 2. c)



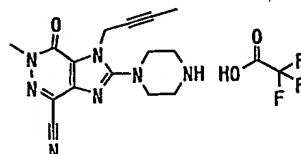
实施例 3 3 2. d)



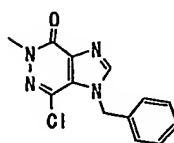
实施例 3 3 2. e)



实施例 3 3 3.

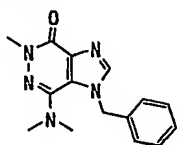


实施例 3 3 4. a)

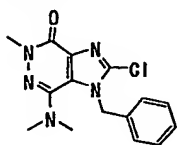


354

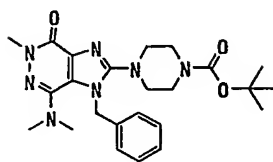
实施例 334. b)



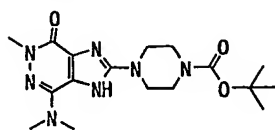
实施例 334. c)



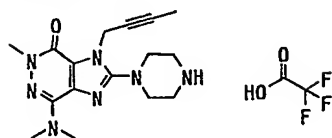
实施例 334. d)



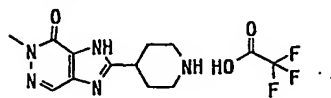
实施例 334. e)



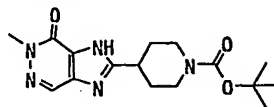
实施例 334. f)



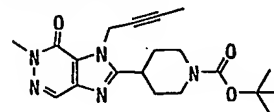
实施例 335. a)



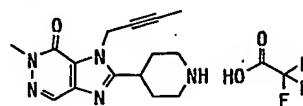
实施例 335. b)



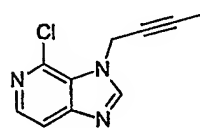
实施例 335. c)



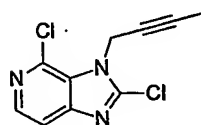
实施例 335. d)



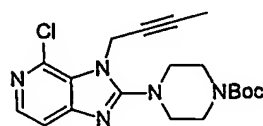
实施例 336. a)



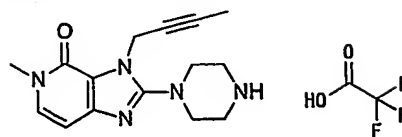
实施例 336. b)



实施例 336. c)

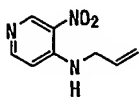


实施例 336. d)

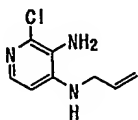


355

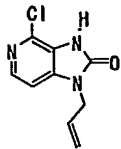
实施例 337. a)



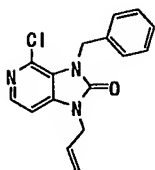
实施例 337. b)



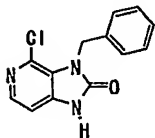
实施例 337. c)



实施例 337. d)



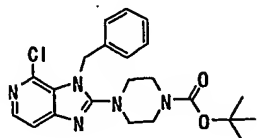
实施例 337. e)



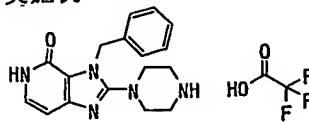
实施例 337. f)



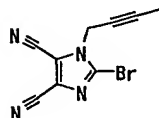
实施例 337. g)



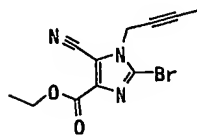
实施例 337. h)



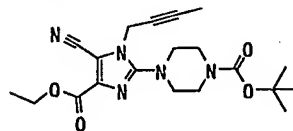
实施例 338. a)



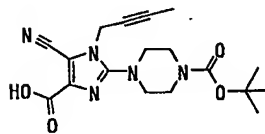
实施例 338. b)



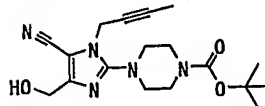
实施例 338. c)



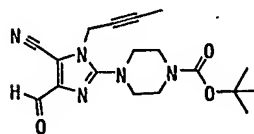
实施例 338. d)



实施例 338. e)

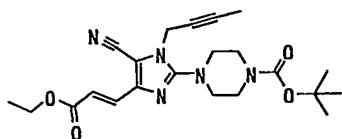


实施例 338. f)

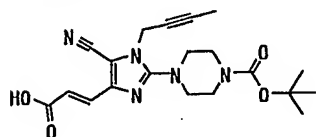


356

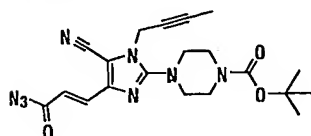
实施例 338. g)



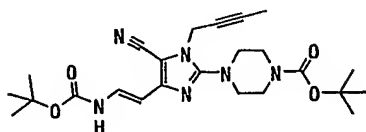
实施例 338. h)



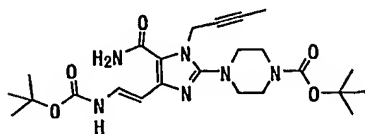
实施例 338. i)



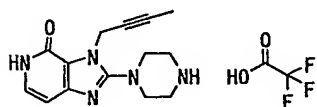
实施例 338. j)



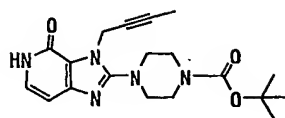
实施例 338. k)



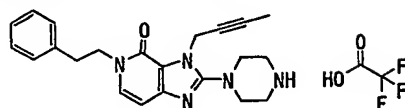
实施例 338. l)



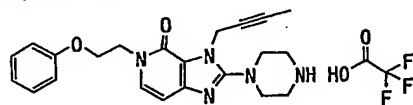
实施例 339. a)



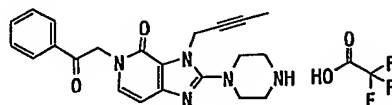
实施例 339. b)



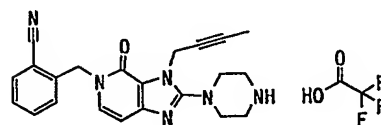
实施例 340.



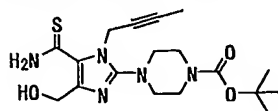
实施例 341.



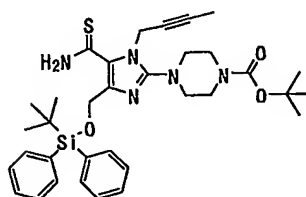
实施例 342.



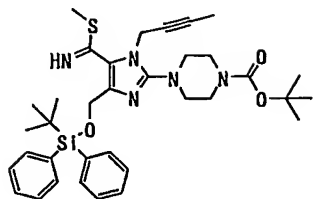
实施例 343. a)



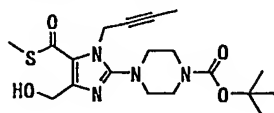
实施例 343. b)



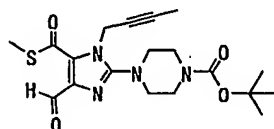
実施例 343. c)



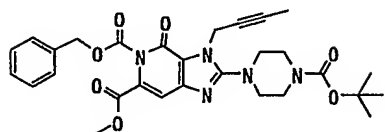
実施例 343. d)



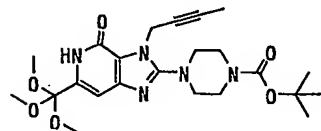
実施例 343. e)



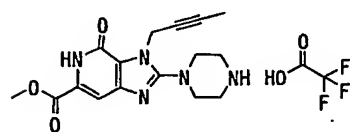
実施例 343. f)



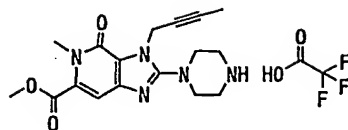
実施例 343. g)



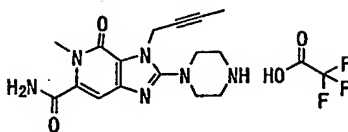
実施例 343. h)



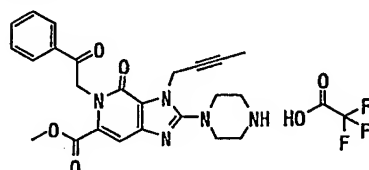
実施例 344.



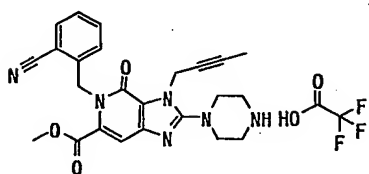
実施例 345.



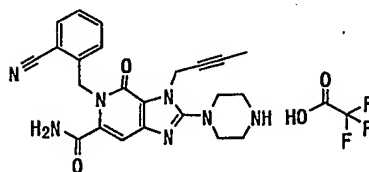
実施例 346.



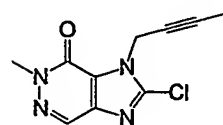
実施例 347.



実施例 348.

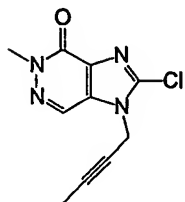


実施例 349. a) - 1

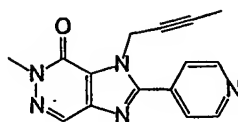


358

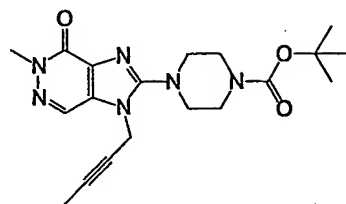
实施例 349. a) - 2



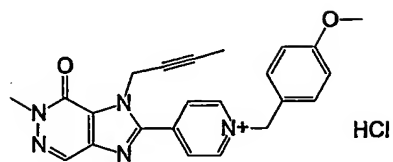
实施例 352. b)



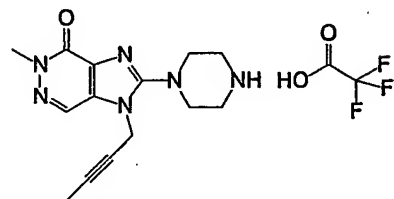
实施例 349. b)



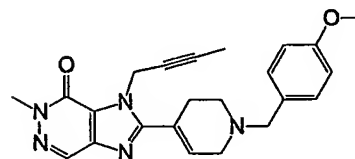
实施例 352. c)



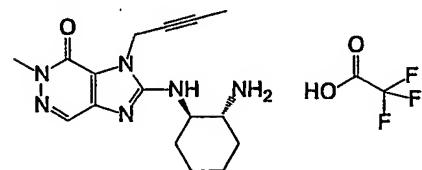
实施例 349. c)



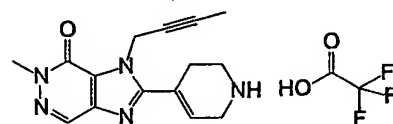
实施例 352. d)



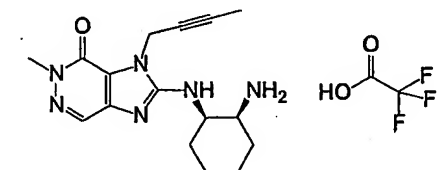
实施例 350.



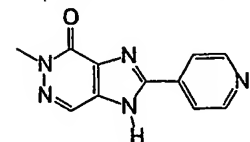
实施例 352. e)



实施例 351.



实施例 352. a)



### 産業上の利用可能性

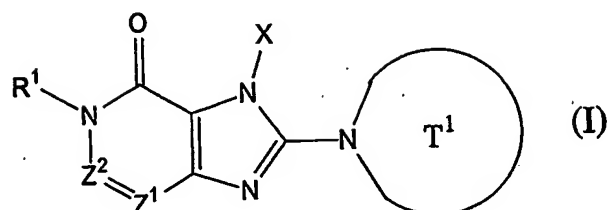
本発明により、DPPⅣ阻害作用を示す縮合イミダゾール誘導体を提供することができた。

- したがって本発明における縮合イミダゾール誘導体は、例えば糖尿病治療剤、
- 5 肥満治療剤、高脂血症治療剤、AIDS治療剤、骨粗鬆症治療剤、消化管障害治療剤、血管新生治療剤、不妊症治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤、抗リウマチ剤、ガン治療剤等の治療・予防剤として有用である。

また経口投与による薬効を確認するため、耐糖能改善作用を指標とした試験をおこない、経口有効性を確認し、医薬としての有用性を見いだした。

## 請求の範囲

## 1. 一般式



- 5 [式中、 $T^1$ は環中1または2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である4～12員ヘテロ環式基を意味する；

$X$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテ

- 10 ロアリール基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

$Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表わされる基を意味する；

- 15  $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、式 $-A^0-A^1-A^2$ （式中、 $A^0$ は、単結合または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；

$A^1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、

- 20 式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

$A^2$ および $R^A$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、



5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または $C_{2-7}$ アルキルカルボニル基を意味する。

ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。)で表わされる基を意味する。 $Z^2$ が

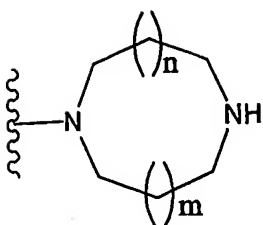
- 5 式 $-CR^2=$ である場合、 $R^1$ および $R^2$ が一緒になって5～7員環を形成しても良い。

ただし、① $R^1$ が水素原子であり $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-CH=$ である場合、② $Z^1$ が窒素原子であり、かつ $Z^2$ が $-C(OH)=$ である場合を除く。

#### <置換基B群>

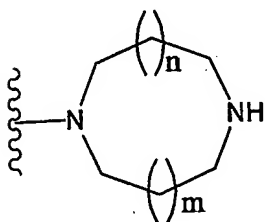
- 10 置換基B群は、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、式 $-SO_2-NR^{B1}-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-CO-R^{B2}$ 、式 $-NR^{B1}-R^{B2}$  (式中、 $R^{B1}$ および $R^{B2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B3}$  (式中、 $R^{B3}$ は4～8員ヘテロ環式基を意味する。)で表わされる基、式 $-CO-R^{B4}-R^{B5}$ および式 $-CH_2-CO-R^{B4}-R^{B5}$  (式中、 $R^{B4}$ は単結合、酸素原子または式 $-NR^{B6}-$ を意味し、 $R^{B5}$ および $R^{B6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。)で表される化合物もしくははその塩またはそれらの水和物。

- 25 2.  $T^1$ が置換基を有していてもよい式



- (式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基、置換基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、置換基を有していてもよいピペリジン-1-イル基または置換基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3.  $T^1$  が式



- (式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基、アミノ基を有していてもよいアゼチジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピロリジン-1-イル基、アミノ基を有していてもよいピペリジン-1-イル基またはアミノ基を有していてもよいアゼパン-1-イル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4.  $T^1$  がピペラジン-1-イル基または 3-アミノピペリジン-1-イル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5.  $T^1$  がピペラジン-1-イル基である請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6.  $X$  が式  $-X^1-X^2$  (式中、 $X^1$  は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する； $X^2$  は置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基または置換基を有していてもよいフ

エニル基を意味する。)で表わされる基である請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7. X が式  $-X^{11}-X^{12}$  (式中、 $X^{11}$  は単結合またはメチレン基を意味する； $X^{12}$  は  $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。)で表わされる基である請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5 8. 置換基を有していてもよいフェニル基が、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基を 2 位に有していてもよいフェニル基である請求項 6 または 7 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10 9. X が 3-メチル-2-ブテン-1-イル基、2-ブチン-1-イル基、ベンジル基または 2-クロロフェニル基である請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15 10. X が 2-ブチン-1-イル基である請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11.  $Z^1$  および  $Z^2$  のいずれか一方のみが窒素原子である請求項 1～10 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20 12.  $Z^1$  が窒素原子であり、 $Z^2$  が式  $-CR^2=$  (式中、 $R^2$  は請求項 1 記載の  $R^2$  と同意義である。) で表わされる基である請求項 1～10 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

13.  $Z^2$  が窒素原子であり、 $Z^1$  が式  $-CR^2=$  (式中、 $R^2$  は請求項 1 記載の  $R^2$  と同意義である。) で表わされる基である請求項 1～10 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25 14.  $R^1$  が水素原子または式  $-A^{10}-A^{11}-A^{12}$  (式中、 $A^{10}$  は、下記置換基 C 群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味

する；

$A^{11}$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子またはカルボニル基を意味する；

$A^{12}$ は、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していても

- 5 よい5～10員ヘテロアリール基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基である、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### 10 <置換基C群>

置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式— $NR^{C1}-R^{C2}$  (式中、 $R^{C1}$ および $R^{C2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基、式— $CO-R^{C3}-R^{C4}$ および式— $C$

- 15  $H_2-CO-R^{C3}-R^{C4}$  (式中、 $R^{C3}$ は単結合、酸素原子または式— $NR^{C5}-$ を意味し、 $R^{C4}$ および $R^{C5}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基からなる群を意味する。

15.  $R^1$ が、水素原子、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有し

- 20 ていてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基または下記置換基C群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基である、請求項1～13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### <置換基C群>

- 25 置換基C群は、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式—

$\text{NR}^{\text{C}1}-\text{R}^{\text{C}2}$  (式中、 $\text{R}^{\text{C}1}$ および $\text{R}^{\text{C}2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、式 $-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}3}-\text{R}^{\text{C}4}$ および式 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^{\text{C}3}-\text{R}^{\text{C}4}$  (式中、 $\text{R}^{\text{C}3}$ は単結合、酸素原子または式 $-\text{NR}^{\text{C}5}-$ を意味し、 $\text{R}^{\text{C}4}$ および $\text{R}^{\text{C}5}$ はそれぞれ独立して水素原子または $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を

5 意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

16. 置換基C群が、シアノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{2-7}$ アルコキシカルボニル基およびハロゲン原子からなる群である請求項14または15記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10 17.  $\text{R}^1$ が、メチル基、シアノベンジル基、フルオロシアノベンジル基、フェネチル基、2-メトキシエチル基または4-メトキシカルボニルピリジン-2-イル基である、請求項1~13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

18.  $\text{R}^1$ が、メチル基または2-シアノベンジル基である、請求項1~13のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15 19.  $\text{R}^2$ が、水素原子、シアノ基、または式 $-\text{A}^{21}-\text{A}^{22}$  (式中、 $\text{A}^{21}$ が、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-\text{O}-\text{CO}-$ 、式 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、式 $-\text{NR}^{\text{A}2}-$ 、式 $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A}2}-$ または式 $-\text{NR}^{\text{A}2}-\text{CO}-$ を意味する;  $\text{A}^{22}$ および $\text{R}^{\text{A}2}$ は、それぞれ独立して水素原子、シアノ基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、 $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、5~10員ヘテロアリール $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または $\text{C}_{6-10}$ アリール $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。ただし、 $\text{A}^{22}$ および $\text{R}^{\text{A}2}$ はそれぞれ独立して下記置換基D群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい。) で表わされる基である請求項1~18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの

20 水和物。

25

<置換基D群>

置換基D群は、水酸基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、トリフルオロメチル基、式- $NR^{D1}-R^{D2}$  (式中、 $R^{D1}$ および $R^{D2}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、式- $CO-R^{D3}$  (式中、 $R^{D3}$ は4~  
5 8員ヘテロ環式基を意味する。) で表わされる基および式- $CO-R^{D4}-R^{D5}$  (式中、 $R^{D4}$ は単結合、酸素原子または式- $NR^{D6}-$ を意味し、 $R^{D5}$ および $R^{D6}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。

20.  $R^2$ が、水素原子、シアノ基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、式- $CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$ および $R^{D8}$ はそれぞれ独立して、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基または式- $A^{23}-A^{24}$  (式中、 $A^{23}$ が、酸素原子、硫黄原子または式- $NR^{A3}-$ を意味する； $A^{24}$ および $R^{A3}$ は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D 1群から  
15 選ばれる1個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよいフェニル基または下記置換基D 1群から選ばれる1個の基を有していてもよい5~10員ヘテロアリアル基を意  
20 味する。) で表わされる基である請求項1~18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

#### <置換基D 1群>

置換基D 1群は、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、式- $CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$ および $R^{D8}$ はそれぞれ独立して、水  
25 素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群を意

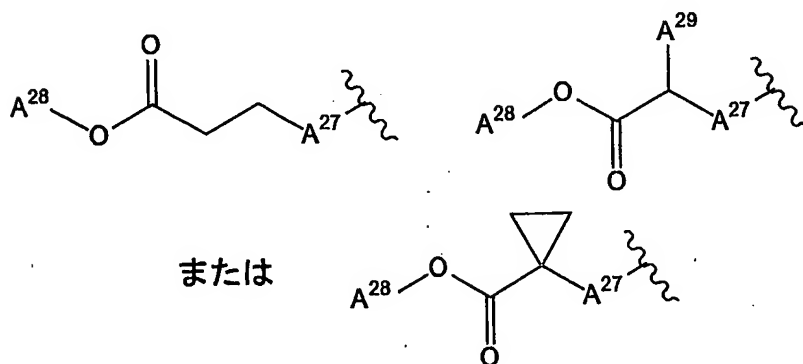
味する。

21.  $R^2$ が、水素原子、シアノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基または式 $-A^{25}-A^{26}$  (式中、 $A^{25}$ が、酸素原子、硫黄原子または式 $-NR^{A4}-$ を意味する； $A^{26}$ および $R^{A4}$ は、それぞれ独立して水素原子、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している $C_{1-6}$ アルキル基、下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有している $C_{3-8}$ シクロアルキル基または下記置換基D1群から選ばれる1個の基を有しているフェニル基) で表わされる基である請求項1～18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基D1群>

- 10 置換基D1群は、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、式 $-CONR^{D7}R^{D8}$  (式中、 $R^{D7}$ および $R^{D8}$ はそれぞれ独立して、水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキル基および $C_{1-6}$ アルコキシ基からなる群を意味する。

- 15 22.  $R^2$ が、水素原子、シアノ基、メトキシ基、カルバモイルフェニルオキシ基、式



(式中、 $A^{27}$ は酸素原子、硫黄原子または $-NH-$ を意味する；

$A^{28}$ および $A^{29}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味す

- 20 る。) で表わされる基である、請求項1～18のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

23.  $R^2$ が水素原子、シアノ基または2-カルバモイルフェニルオキシ基である請求項1～1.8のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

24. 前記一般式(I)記載の化合物が、

5 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン、

3-(2-ブチニル)-5-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、

2-(3-アミノピペリジン-1-イル)-3-(2-ブチニル)-5-メチル-10 ル-3, 5-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-4-オン、

2-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ]ベンツアミド、

7-(2-ブチニル)-1-(2-シアノベンジル)-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-カルボニトリル、

15 および

2-[3-(2-ブチニル)-4-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-3, 4-ジヒドロイミダゾ[4, 5-d]ピリダジン-5-イルメチル]ベンゾニトリルからなる群から選ばれるいずれか一つである、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物

20 25. 請求項1記載の化合物を含有する医薬。

26. 請求項1記載の化合物を含有するジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤。

27. 請求項1記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

28. 請求項1記載の化合物を含有する糖尿病疾患の予防または治療剤。

29. 請求項1記載の化合物を含有する糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、

25 骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの、予防もしくは治療剤。



30. 請求項1記載の化合物を含有する、免疫調整剤、ホルモン調節剤または抗リウマチ剤。

31. 請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学的有効量を患者に投与する、ジペプチジルペプチダーゼI V阻害が有効な疾患の治

5 療または予防方法。

32. 薬剤の製造のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

33. ジペプチジルペプチダーゼI V阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤の製造のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の

10 使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07010

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04,  
498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06,  
3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04,  
498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06,  
3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),  
EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/002560 A2 (NOVO NORDISK A/S), 10 January, 2002 (10.01.02), & AU 2001068958 A5 & EP 1301187 A2 & BR 2001012123 A & US 2002/161001 A1 & NO 2003000021 A	1-30, 32-33
P, A	WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA K.-G.), 06 September, 2002 (06.09.02), & DE 10109021 A1 & DE 10117803 A1 & DE 10140345 A1 & US 2002/19820 A1	1-30, 32-33
P, A	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S), 16 January, 2003 (16.01.03), & US 2003/105077 A1	1-30, 32-33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing  
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means

"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 June, 2003 (24.06.03)

Date of mailing of the international search report  
08 July, 2003 (08.07.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07010

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 206415 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.), 30 December, 1986 (30.12.86), & EP 206415 A3 & EP 206415 B1 & CA 1267889 A1 & SU 1581221 A3 & AT 85055 E & JP 62-000487 A & ES 556381 A1 & FI 8602655 A & FI 85704 B & FI 85704 C & DK 8602952 A & DK 169073 B1 & NO 8602504 A & NO 163956 B & NO 163956 C & AU 8659191 A1 & AU 588890 B2 & HU 42095 A2 & HU 199143 B & IL 79193 A1 & US 5041448 A & US 5258380 A	1-30, 32-33
A	BELJEAN-LEYMARIE, M., "Heterocyclic hydrazines and hydrazones. IV. Synthesis of hydrazine derivatives in the [4,5-d]imidazo-4-pyridazinone series", Canadian Journal of Chemistry, 1983, Vol.61, No.11, pages 2563 to 2566	1-30, 32-33
A	BERRY D.A., "Synthesis of 8-amino-3-deazaguanine via imidazole precursors. Antitumor activity and inhibition of purine nucleoside phosphorylase", Journal of Medicinal Chemistry, 1986, Vol.29, No.10, pages 2034 to 2037	1-30, 32-33

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04, 498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D471/04, 473/06, 473/18, 473/22, 473/30, 473/40, 487/04, 498/14, A61K31/5025, 31/522, 31/5365, 31/519, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 15/00, 19/10, 29/00, 35/00, 37/02, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)  
MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/002560 A2 (NOVO NORDISK A/S) 2002.01.10 & AU 2001068958 A5 & E P 1301187 A2 & BR 2001012123 A & US 2002/161001 A1 & NO 2003000021 A	1-30, 32-33
PA	WO 02/068420 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA K.-G.) 2002.09.06 & DE 10109021 A1 & DE 10117803 A1 & DE 10140345 A1 & US 2002/19820 A1	1-30, 32-33
PA	WO 03/004496 A1 (NOVO NORDISK A/S) 2003.01.16 & US 2003/105077 A1	1-30, 32-33

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.06.03

国際調査報告の発送日

08.07.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世



4P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

## C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 206415 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.) 1986. 12. 30 & EP 206415 A3 & EP 206415 B1 & CA 1267889 A1 & SU 1581221 A3 & AT 85055 E & JP 62-000487 A & ES 556381 A1 & FI 8602655 A & FI 85704 B & FI 85704 C & DK 8602952 A & DK 169073 B1 & NO 8602504 A & NO 163956 B & NO 163956 C & AU 8659191 A1 & AU 588890 B2 & HU 42095 A2 & HU 199143 B & IL 79193 A1 & US 5041448 A & US 5258380 A	1-30, 32-33
A	BELJEAN-LEYMARIE, M., "Heterocyclic hydrazines and hydrazones. I V. Synthesis of hydrazine derivatives in the [4,5-d]imidazo-4-pyridazinone series" Canadian Journal of Chemistry, 1983, Vol. 61, No. 11, pp. 2563-2566	1-30, 32-33
A	BERRY, D. A., "Synthesis of 8-amino-3-deazaguanine via imidazole precursors. Antitumor activity and inhibition of purine nucleoside phosphorylase" Journal of Medicinal Chemistry, 1986, Vol. 29, No. 10, pp. 2034-2037	1-30, 32-33

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 31 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲31は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iV)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。